

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية - دولة الكويت

علم الأدوية والعلاج



تأليف

الصيدلانية: أمنية حسني شمس الدين

مراجعة وتحرير

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

2022 م



المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية - دولة الكويت

علم الأدوية والعلاج

تأليف

الصيدلانية: أمنية حسني شمس الدين

مراجعة وتحرير

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

سلسلة المناهج الطبية العربية

الطبعة العربية الأولى 2022 م

ردمك : 978-9921-782-14-1

(هذا الكتاب يعبر عن وجهة نظر المؤلف ولا يتحمل المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية أية مسؤولية أو تبعات عن مضمون الكتاب)

ص.ب 5225 الصفاة ـ رمز بريدي 13053 ـ دولة الكويت

هاتف : 25338610/1/2 (965)+ فاكس : 25338618 (965)+

البريد الإلكتروني: acmls@acmls.org

بسم الله الرحمن الرحیم



المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

منظمة عربية تتبع مجلس وزراء الصحة العرب، ومقرها الدائم دولة الكويت وتهدف إلى:

- توفير الوسائل العلمية والعملية لتعليم الطب في الوطن العربي.
- تبادل الثقافة والمعلومات في الحضارة العربية وغيرها من الحضارات في المجالات الصحية والطبية.
- دعم وتشجيع حركة التأليف والترجمة باللغة العربية في مجالات العلوم الصحية.
- إصدار الدوريات والمطبوعات والأدوات الأساسية لبنية المعلومات الطبية العربية في الوطن العربي.
- تجميع الإنتاج الفكري الطبي العربي وحصره وتنظيمه وإنشاء قاعدة معلومات متطورة لهذا الإنتاج.
- ترجمة البحوث الطبية إلى اللغة العربية.
- إعداد المناهج الطبية باللغة العربية للاستفادة منها في كليات ومعاهد العلوم الطبية والصحية.

ويتكون المركز من مجلس أمناء حيث تشرف عليه أمانة عامة، وقطاعات إدارية وفنية تقوم بشؤون الترجمة والتأليف والنشر والمعلومات، كما يقوم المركز بوضع الخطط المتكاملة والمرنة للتأليف والترجمة في المجالات الطبية شاملة المصطلحات والمطبوعات الأساسية والقواميس، والموسوعات والأدلة والمسوحات الضرورية لبنية المعلومات الطبية العربية، فضلاً عن إعداد المناهج الطبية وتقديم خدمات المعلومات الأساسية للإنتاج الفكري الطبي العربي.

المحتويات

تصدير

الدواء هو أي مادة تُستخدم لمعالجة، أو تشخيص، أو الوقاية من مرض ما أو حالة غير طبيعية، حيث يخضع الدواء إلى الامتصاص، والتوزيع، والأيض، والإخراج وهي عمليات حيوية من خلالها يؤثر الجسم أو الجهاز الحيوي على الدواء، وقد اهتم علم الأدوية بدراسة المركبات الكيميائية التي تتفاعل مع الأنظمة الحية؛ لتعطي التأثير العلاجي خاصة عن طريق الارتباط بالمستقبلات والجزيئات المختلفة، أو لتحفيز أو تثبيط عمليات الجسم الطبيعية، وكذلك يهتم بتركيب الأدوية، وكيفية تصنيعها، والتقنيات الجزيئية الخلوية العضوية، وغيرها من خصائص الدواء.

هناك عدة فروع وتقسيمات لعلم الأدوية بحسب الاختصاص الذي تتعامل معه، مثلاً :
علم الأدوية الذي يهتم بدراسة تأثير الأدوية على وظائف الجسم وميكانيكية عملها يُسمى علم ديناميكيات الدواء (Pharmacodynamics)، أما علم الأدوية الذي يهتم بدراسة تأثير الجسم في الأدوية من ناحية الامتصاص، والتوزيع، والأيض، والطرح خارج الجسم فيُسمى علم حرائك الدواء (Pharmacokinetics)، ويُسمى علم الأدوية الذي يهتم بدراسة الأدوية التي تؤثر في الجهاز العصبي المركزي علم الأدوية العصبي (Neuropharmacology)، ويُسمى علم الأدوية الذي يهتم بدراسة تأثير الأدوية في جينات الجسم علم الأدوية الوراثي (Pharmacogenomics)، ويُسمى علم الأدوية الذي يهتم بتأثير الاختلافات الجينية في طريقة الاستجابة للأدوية علم الوراثة الدوائي (Pharmacogenetics)، ويُسمى علم الأدوية الذي يهتم بدراسة التطبيقات السريرية للمركبات الدوائية علم الأدوية السريري (Clinical Pharmacology)، و يُسمى علم الأدوية الذي يهتم بدراسة التأثيرات الجانبية للأدوية وتأثير الجُرَع العالية في الجسم علم السموم (Toxicology).

قُسِّم هذا الكتاب (علم الأدوية والعلاج) إلى ثمانية فصول بدأ الفصل الأول بنبذة عن علم الأدوية والعلاج، ثم تطرق الفصل الثاني للحديث عن الفارماكولوجيا العامة، و استعرض الفصل الثالث الجهاز العصبي اللاإرادي والأدوية المؤثرة فيه ، ثم عرض الفصل الرابع

الأدوية المؤثرة في الجهاز القلبي الوعائي، وتناول الفصل الخامس الأدوية التلقائية، وتحدث الفصل السادس عن الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي المركزي، واستعرض الفصل السابع الأدوية الكيميائية واُختتم الكتاب بفصله الثامن بالحديث عن مجموعات متنوعة من الأدوية.

ونظراً لأهمية هذا العلم ودوره الأساسي في الطب والصيدلة فقد جاءت الحاجة لتأليف هذا الكتاب، نأمل أن يَستفيد المتخصصون وغير المتخصصين مما تضمنته فصول هذا الكتاب، وأن يكون إضافة جديدة تُضم إلى صرح التعليم الطبي في الوطن العربي.

والله ولـــي التوفيق،،

الأستاذ الدكتور/ مرزوق يوسف الغنيم

الأمين العام المساعد

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

المؤلف في سطور

• الصيدلانية: أمنية حسني شمس الدين

ـ مصرية الجنسية، مواليد عام 1990م .

ـ حاصلة على درجة البكالوريوس في العلوم الصيدلانية ـ جامعة قناة السويس ـ جمهورية مصر العربية ـ عام 2011م .

ـ عملت صيدلانية بمستشفى النصر المركزي ـ وزارة الصحة المصرية ـ محافظة بور سعيد ـ جمهورية مصر العربية.

ـ شاركت في كتابة مقالات طبية بمجلة تعريب الطب الصادرة عن المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية ـ دولة الكويت.

ـ عملت سابقاً محررة طبية بالمركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية ـ دولة الكويت.

ـ تعمل حالياً صيدلانية بإدارة تسجيل ومراقبة الأدوية الطبية والنباتية ـ وزارة الصحة ـ دولة الكويت.

مقدمة الكتاب

يُعد علم الأدوية، أو ما يُسمى بـ"الفارماكولوجيا (Pharmacology)" أحد العلوم الطبية الحيوية بالغة الأهمية، وهو علم رئيسي يجمع بين معرفة الأدوية و آلية عملها في علاج المرض، ويرتكز عليه علم الصيدلة، ويرتبط بشكل وثيق بعلوم متنوعة مثل: علم الكيمياء، والأحياء، والفيزيولوجيا، والباثولوجيا، والمكروبيولوجيا وغيرها، حيث يدرس المركبات الكيميائية ذات التأثير العلاجي، أو بشكل أكثر تحديداً يبحث في طريقة تفاعل المركبات الدوائية مع الأجسام الحية لإنتاج التأثير العلاجي المطلوب، وكذلك يراقب تفاعل الجسم الحي وتأثيره فيه، كما يهتم أيضاً بتركيب العامل الدوائي، وخواصه، وتداخلاته ، وآثاره الجانبية، وسُميَّته، ويجب الانتباه إلى أن علم الأدوية ليس مرادفاً لتخصص الصيدلة المهني، لأن هناك خلطاً كبيراً يحدث في أثناء الحديث عن أحد المصطلحين، فعلم الأدوية (Pharmacology) هو تخصص طبي حيوي يتناول بحث العقاقير واكتشافها وتوصيفها، والتي تسبب تأثيرات حيوية، كما يوضِّح الوظائف الخلوية والعضوية لهذه العقاقير، ويهتم بالبحوث العلمية لتطويرها، وفي المقابل فإن الصيدلة كتخصص مهني تعتمد على التعامل المباشر مع المريض، وتركِّز بشكل كبير على تطبيق المبادئ المستفادة من علم الأدوية في مجال الرعاية الصحية، والجدير بالذكر أن الصيدلة كعِلم تُعرف بأنها العلم الذي يهتم بتحضير الأدوية والمركبات الكيميائية ذات القيمة الطبية، ودراستها، وتحليلها، وهي مصطلح شامل تندرج تحت نطاقه علوم متعددة تبحث في كل ما يتعلق بالأدوية واستخدامها لعلاج الأمراض المختلفة، بما في ذلك علم الأدوية.

وهناك مصطلح ثالث قد يتداخل مع هذين المصطلحين، وهو علم العقاقير (Pharmacognosy) الذي يُعد أحد فروع علم الصيدلة أيضاً، ويهتم بدراسة الأدوية، والعقاقير الطبية المشتقة من النباتات الطبية والمصادر الطبيعية، وغالباً ما يتعامل مع هذه المنتجات بشكلها الأساسي غير المستخلَص في الأجزاء النباتية، كما يتضمن كيفية استخلاص العقار (أي: المركب الكيميائي العلاجي) من بين مجموعة مواد كيميائية أخرى ضارة أو نافعة مستخلَصة من الأعشاب، والنباتات الموجودة في مختلف أنحاء العالم، كما

قد بزغ مؤخراً علم الصيدلة السريرية (Clinical Pharmacy)، وهو علم يقوم في المقام الأول على علم الأدوية ويشمل الخدمات السريرية التي يوفرها الصيدلاني للمريض، وهذه الخدمات تتضمن: التحليل الشامل لحالة المريض الصحية، وكذلك تحليل الأدوية التي يتناولها لاختيار الدواء المناسب له، إضافة لتقديم التوعية الدوائية له؛ مما يعمل على زيادة وعيه الصحي، وانخفاض تكاليف الرعاية الصحية.

نظراً لأهمية علم الأدوية ودوره البارز في فهم وبناء العلوم الصيدلانية والدوائية الأخرى للمشاركة في علاج الأمراض المختلفة وتوفير حياة فضلى ، فقد حرصتُ في أثناء إعدادي هذا الكتاب أن أُقدم لمحة عامة مُبسطة وموجزة عن هذا العلم، والجوانب المهمة المتعلقة به، مع استعراض أهم الأدوية المستخدمة لعلاج أكثر الاعتلالات والاضطرابات المرضية انتشاراً، وتوضيح آلية عملها، على أمل أن يستفيد منه الطلاب والدارسون علم الأدوية، وكذلك المهتمون بإثراء معرفتهم حول هذا المجال، وفي الختام أود أن أحمد الله ـ سبحانه وتعالى ـ الذي وفقني في إعداد هذا الكتاب، وأتوجّه بخالص شكري وتقديري إلى المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية لجهوده المضنية في نشر المعرفة والعلوم الطبية والصحية باللغة العربية، وهو ما نحتاج إليه كثيراً في مجتمعاتنا العربية.

الصيدلانية: أمنية حسني شمس الدين

الفصل الأول

نبذة عن علم الأدوية والعلاج

بدأ علم الصيدلة منذ زمن بعيد بملاحظة الإنسان الأول تأثير تناول بعض الأعشاب على الحيوانات، حيث لاحظ أن بعض الحيوانات كانت تلجأ للأعشاب عندما تشعر بالتعب، حيث كانت تهدأ وتُشفَى بعد تناولها تلك الأعشاب، وتأكدت تلك الملاحظات عندما قام أحد الأشخاص بعصر خُلاصة ورقة نباتية ووضعها على بعض الجروح ليجد أنها شُفيت بسرعة، وقد عُثِر على حفريات النباتات ذات خواص طبية تدل على استخدام الإنسان القديم للنباتات كعلاج منذ 50,000 عاماً قبل الميلاد، ويوجد في المتحف البريطاني أول وصفة طبية مُوثَّقة يرجع تاريخها لعام 3700 قبل الميلاد، ونستعرض فيما يأتي تاريخ الصيدلة على مر العصور.

الصيدلة عند القدماء المصريين

في مصر القديمة انقسم الكهنة الأطباء إلى فئتين: الفئة الأولى هم أولئك الذين يزورون المرضى، والفئة الأخرى هم مَنْ يبقون في المعابد، ويقومون بإعداد العلاجات للمرضى، ومن الأدلة على معرفة المصريين القدماء علم الصيدلة والتداوي بالأعشاب والنباتات الطبية بَرْدية الكاهون (Kahun papyrus)، وهي عبارة عن مجموعة من النصوص المصرية القديمة التي كُتبت باللغة الهيراطيقية المصرية، وكانت تضمّ مجموعة من الوصفات الطبية التي تناولت علاج عديد من الأمراض، وخاصة أمراض الجهاز البولي، وأمراض الدم، ومشكلات الشعر، وعلاج اللدغات، وكان أمحوتب من أشهر علماء مصر القديمة في الطب والصيدلة .

الصيدلة عند اليونانيين

كان لليونانيين دور مهم في تطوّر علم الصيدلة، فقد شرعوا أولاً في البحث عن الأسباب الطبيعية لحدوث المرض، ومن ثَمّ إنتاج الوصفات الطبية الملائمة لعلاج الأمراض والأوبئة، وفي الأسطورة اليونانية كلَّف أسكليبيوس (Asclepius) ـ وهو

إله الشفاء عند اليونان ـ هايجيا (Hygieia) بمَهمَّة تركيب الوصفات الطبية التي يصفها للعلاج، ومن الجدير بالذكر أن هناك عديداً من العلماء اليونانيين الذين برعوا في الطب والصيدلة مثل: أبقراط ، وجالينوس.

الصيدلة عند العرب

تطوّر علم الصيدلة عند العرب بداية من العصر الأموي على يد الأمير الأموي خالد بن معاوية، مروراً بالعصر العباسي، حيث تم اكتشاف مواد علاجية جديدة، وتطورت طرق صناعة الدواء، ونبغ حينئذٍ عديد من علماء العرب في الطب، والصيدلة، ومن أمثلة أولئك العلماء: أبو بكر الرازي، ومن مؤلفاته كتاب (سر الأسرار) في العقاقير الكيميائية، حيث اشتمل على أنواع العقاقير النباتية، والحيوانية، والترابية، وتحدث فيه أيضاً عن الأدوات، والآلات المستخدمة في تحضير العقاقير، وكذلك الطرق المستخدمة لهذا الغرض مثل: التقطير، والتنقية، والطبخ، والتصعيد، والتشميع، والحلّ، والتحليل، والتكليس، وغيرها من العمليات المختلفة، وابن سينا ، ومن أهم مؤلفاته كتاب (القانون) في الطب الذي كان يُعد أكبر موسوعة طبية وصلت إلينا من القرون الوسطى ، وهذا الكتاب يتكوّن من خمسة أجزاء، تحدث من خلالها عن الطب بوجه عام، ثم شرح الأمراض التي تصيب كل عضو في الجسم من الرأس حتى القدم، والأمراض التي تؤثر في الجسم كله مثل : الحمى، وشرح الأورام، والكسور، والجُذام، وتحدث أيضاً عن عمليات التجميل، كما تناول في هذا الكتاب أيضاً الأدوية، وصفاتها، ومفعولها، وطرق حفظها ، إضافة إلى ذلك فقد تناول الأدوية البسيطة، والأدوية المركبة، وطريقة تصنيعها، وابن البيطار الذي قام بتأليف كتاب (الجامع لمفردات الأدوية والأغذية) الذي يُعد أكبر موسوعة خاصة بالأدوية وصلت إلينا من القرون الوسطى، وكان الكتاب يضم حوالي 1500 فقرة، كل فقرة منها تختص بنوع معين من الأدوية، وألّف ابن البيطار أيضاً كتاب (المغني في الأدوية المفردة)، حيث تكوّن الكتاب من عشرين فصلاً شرح من خلالها أنواع الأدوية المختلفة واستخدامها، وحنين بن إسحق الذي قام بترجمة عديد من المخطوطات اليونانية في الطب والفلسفة إلى اللغة العربية ، كما ترجم أيضاً عديداً من كتب جالينوس للعربية والسريانية، إلى جانب مراجعته عدداً من الترجمات الأخرى، وقد نقل كثيراً من كتب أبقراط للعربية مثل: كتاب الكسر، وكتاب الخلع، وكتاب في القروح وجراحات الرأس، وغيرها من الكتب، لكنه لم يكن مترجماً للكتب الطبية فحسب، بل كان أيضاً معالجاً للأمراض مثل: أمراض العيون، وله عدة مؤلفات في مختلف فروع الطب، منها: كتاب العشر

مقالات في العين الذي ذكر فيها كل شيء عن تركيب العين والعصب البصري، وأمراض العين، وذكر في الكتاب أيضاً جميع الأدوية بما فيها أنواع الأدوية المستخدمة لأمراض العين، وبيّن أن منها ماهو مستخلَص من النباتات (مثل: الأصماغ، أو خلاصات الأوراق، أو الأخشاب، أو القشور، وغيرها)، أو من المعادن (مثل: أملاح النحاس، والرصاص، وغيرها) أو الحيوانات (مثل: المرارة، واللبن، وبياض البيض، وغيرها)، وتحدث عن الأدوية البسيطة والمركبة، وشرح مراهم العين وكيفية تحضيرها، ولكن للأسف فقد فُقِد كثير من مؤلفاته، وهناك عدد من التعريفات المهمة عن الصيدلة نوجزها فيما يأتي:

تعريفات مهمة

الأدوية (Drugs)	هي مواد كيميائية قادرة على أن تغيّر وظائف الكائنات الحية أو تُعدّلها، وتُعطى بشكل عام للتشخيص، أو الوقاية، أو السيطرة، أو العلاج من المرض.
علم الأدوية (Pharmacology)	هو العلم الذي يدرس الأدوية بما في ذلك أصلها، وتكوينها، وعلوم الحرائك الدوائية والديناميكية الدوائية، والاستخدام العلاجي، وعلم السموم، كما يدرس المركبات الكيميائية ذات التأثير العلاجي، وطريقة تفاعل المركبات الدوائية مع الأجسام الحية؛ لإنتاج التأثير العلاجي، ويهتم علم الأدوية أيضاً بدراسة الخصائص التركيبية للعقاقير، وكيفية تصميم الأدوية وتصنيعها، والتقنيات الدوائية الجزيئية الخلوية، أو العضوية، والعقاقير التشخيصية، والتداخلات الدوائية، والخصائص العلاجية والتطبيقات الطبية، والآثار الجانبية للعقاقير الطبية.
علم الحرائك الدوائية (Pharmacokinetics)	هو العلم المختصّ بدراسة تأثيرات الجسم أو الجهاز الحيوي في الدواء (الامتصاص، والتوزيع، والأيض، والإخراج).

تابع / تعريفات مهمة

علم الديناميكيا الدوائية (Pharmacodynamics)	هو العلم المختصّ بدراسة تأثيرات الدواء على الجسم، أو الجهاز الحيوي من خلال الارتباط بالمستقبلات الحيوية.
علم العقاقير (pharmacognosy)	هو العلم الذي يهتم بدراسة الأدوية الطبية (العقاقير) المشتقة من النباتات والمصادر الطبيعية ضمن العقاقير أي: النباتات الطبية، وغالباً ما يتعامل مع هذه المنتجات بشكلها الأساسي غير المستخلص في الأجزاء النباتية (ضمن الأوراق، أو الأغصان، أو الجذور). وتُعرِّف الجمعية الأمريكية لعلم العقاقير ذلك العلم بأنه "العلم الذي يهتم بدراسة الخصائص الفيزيائية، والكيميائية، والحيوية (البيولوجية) للأدوية، والمواد، والمكونات التي تدخل في صناعة الأدوية ذات المنشأ الطبيعي، إضافة إلى عمليات البحث عن أدوية جديدة من المصادر الطبيعية والنباتات"، كما أنه يُعرَف بالعلم الذي يهتم بدراسة الأدوية الخام.
الصيدلة السريرية (Clinical pharmacy)	هي فرع من فُروع عِلم الصيدلة، حيث يقوم الصيدلاني السريري بتقديم الرعاية الطبية للمرضى داخل المستشفيات والعيادات لمساعدتهم على الشفاء، ومنع الأمراض، وذلك للتأكد من إعطاء المريض الدواء بالجرعة والشكل المناسبين، ويكون ذلك بالتعاون مع الأطباء وغيرهم من المختصين في العلاج، ويكون لدى الصيادلة السريرين معرفة مكثفة حول علوم الصيدلة، إضافة إلى الطب السريري، والحيوي، والعلوم السريرية المختلفة.

تابع / تعريفات مهمة

علم الصيدلة الجينومي (Pharmacogenomics)	هو أحد فروع علم الصيدلة، ويهتم بدراسة تأثير الاختلاف الجينومي على استجابة المرضى للأدوية، وذلك من خلال ربط التعبير الجيني أو تعدد أشكال الجينات مع فعّالية الدواء أو سمّيته، ومن ثَمَّ يهدف علم الصيدلة الجينومي إلى تطوير وتنمية الوسائل النسبية؛ للوصول بالعلاج الدوائي إلى درجة الكمال والفعّالية القصوى، مع مراعاة التركيب (النمط) الجينومي للمريض؛ بهدف تحقيق أقصى فعّالية بأقل قدر من الأعراض الجانبية.
علم الصيدلة الجيني (Pharmacogenetics)	هو علم مُشتَق من علم الصيدلة الجينومي، ويهتم بدراسة تأثير اختلاف جين واحد فقط (وليس كل الجينات) على تغير استجابة المريض الحيوية للعقاقير، وقد يخلط بعض الناس بينه وبين علم الصيدلة الجينومي، وكثيراً ما يُستخدم المُصطلحان بالتبادل.
علم السموم (Toxicology)	هو العلم الذي يدرس التأثيرات السمية لجميع العقاقير والأدوية بما في ذلك آثارها غير المرغوبة خلال الجرعات العلاجية.
علم الجرعات (Posology)	هو العلم الذي يدرس جرعات الأدوية وكيفية تحديدها وتطويرها اعتماداً على الجنس، والعمر والوزن، والبيئة، والعامل الوراثي.
دستور الأدوية (Pharmacopeia)	هو عبارة عن كتاب ضخم يضم جميع الأدوية المُصرح باستخدامها إضافة إلى صفاتها، وخواصها، وطرق تحضيرها، ويتم إصداره من المؤسسات الصحية الرسمية في الدول.

الوصفة الطبية

تبدأ الوصفة الطبية بهذا الرمز (Rx) وهو موجود في بداية الوصفات الطبية المكتوبة، وهو رمز قديم قيل: إنه مُشتَق من الرمز المصري القديم رمز عين حورس الذي كان يرمز للحماية، والقوة الملكية، والصحة الجيدة، وقيل: إنه مُشتَق من رمز جوبيتر (إلـه الشفاء عند الرومان)، وقيل أيضاً: إن هذا الرمز مُشتَق من الفعل اللاتيني (Recipere) والذي يعني (تناول هذا)، ومنه اُشتقت الكلمة الإنجليزية (Recipe) والتي تعني وصفة تحتوي على قائمة من المكونات والتعليمات؛ لصنع وصفة ما سواء أكانت وصفة طعام، أو وصفة طبية. وهناك اختصارات للوصفات الطبية درج عليها الأطباء ويطبقها الصيادلة، ومن أبرزها:

الاختصار	الأصل اللاتيني	المعنى الإنجليزي	المعنى العربي
ac	*(ante cibum)*	before meals	قبل الوجبات
bid	*(bis in die)*	twice a day	مرتين يومياً
gt	*(gutta)*	drop	نقاط أو قطرات
hs	*(hora somni)*	at bedtime	قبل النوم
od	*(oculus dexter)*	right eye	العين اليمنى
a.d.	*(auris dextra)*	right ear	الأذن اليمنى
a.u.	*(auris utraque)*	both ears	كلتا الأذنين
os	*(oculus sinister)*	left eye	العين اليسرى
a.l., a.s.	*(auris laeva, auris sinistra)*	left ear	الأذن اليسرى
ad., add.	*(adde)*	add	أضِف
po	*(per os)*	by mouth	بالفم
pc	*(post cibum)*	after meals	بعد الوجبات
prn	*(pro re nata)*	as needed	عند الحاجة
q3h	*(quaque 3 hora)*	every three hours	كل ثلاث ساعات

تابع/ أبرز الاختصارات في الوصفات الطبية ومعناها

الاختصار	الأصل اللاتيني	المعنى الإنجليزي	المعنى العربي
q.d./q.i.d.	*(quaque die)*	every day	كل يوم
qid q.d.s.	*(quater in die)* *(quater die sumendus)*	four times a day	أربع مرات يومياً
q.n.	*(quaque nocte)*	every night	كل ليلة
q.o.d.	*(quaque altera die)*	every other day	يوماً بعد يوم
Sig	*(signa)*	write on label	اكتب على الملصق
tid	*(ter in die)*	three times a day	ثلاث مرات يومياً
q.s.	*(quantum sufficiat, quantum sufficit)*	Quantity sufficient to	كمية تكفي حتى ...، أو كمية كافية.

مصادر الأدوية

يتم الحصول على الأدوية من أحد المصادر الآتية:

- **المعادن مثل:** كبريتات المغنيزيوم ، وهيدروكسيد الألمنيوم، ... إلخ.
- **الحيوانات مثل:** الأنسولين، ومستخلص هرمون الغدة الدرقية، والهيبارين، ومضادات السموم، ... إلخ.
- **النباتات مثل:** المورفين ، والديجوكسين ، والأتروبين ، وزيت الخروع، ... إلخ.
- **المصادر الصناعية مثل:** السلفوناميدات ، والباراسيتامول، ... إلخ.
- **الكائنات الدقيقة مثل:** البنسلين، والستربتومايسين، وعديد من المضادات الحيوية الأخرى.
- **الهندسة الوراثية مثل:** الأنسولين البشري ، وهرمون النمو البشري، ... إلخ.

تطوير وتقييم الأدوية الجديدة

يُعد الهدف النهائي للدراسات الدوائية التي تُجرى على الحيوانات هو التعرّف على مدى مناسبة العامل العلاجي قيد التجربة للتقييم السريري في الإنسان، ومما لا شك فيه أن الدراسات التي تُجرى على الحيوانات تتنبأ إلى حد ما بمدى فعّالية وسلامة الدواء التجريبي، وتكون بمثابة نماذج تجريبية مفيدة، ولكن ـ على الرغم من

ذلك ـ يرتبط إعطاء العامل النشط بيولوجياً للبشر بعنصر خطر لا يمكن التنبؤ به حتى مع التجارب الدقيقة والشاملة التي تتم على الحيوانات، والجدير بالذكر أن عملية تطوير الأدوية البشرية تتألف من مرحلتين هما: المرحلة ما قبل السريرية، والمرحلة السريرية.

المرحلة ما قبل السريرية

وهي مرحلة تشتمل على تحديد الهدف المراد معالجته بالدواء، ثم اكتشاف وترشيح دواء مناسب لهذا الدور، ثم تطوير ذلك الدواء، ثم تجربته على الحيوان قبل الإنسان، وتهدف هذه المرحلة إلى دراسة الدواء المقرر استخدامه لعلاج حالة بعينها من أجل التأكد بشكل مبدئي من فعّاليته ومأمونيته، ويمثّل المتوسط الزمنى لهذه المرحلة ثماني سنوات ونصف تقريباً إلا إذا كان العقار موجهاً لحالات بعينها مثل: الحوامل، والرضع فتزداد الفترة الزمنية حسب نوعية الحالة، وتنقسم هذه المرحلة إلى عدة مراحل فرعية تتضح فيما يأتي :

- دراسة الهدف البيولوجي: ويُقصد به الهدف المراد معالجته مثل: الحمض النووي، أو مستقبلات الهرمونات، أو القنوات الأيونية، أو غيرها .
- اكتشاف الدواء: كانت عملية اكتشاف الدواء قديماً تتم عن طريق تحديد المادة الفعّالة في العلاجات الشعبية، وأحياناً أخرى تتم بالصدفة، ولكن مع التقدّم التكنولوجي أصبحت عملية اكتشاف الدواء تخضع للبحث العلمي المنظّم المتكامل من حيث معرفة الدواء المناسب، وطريقة تصنيعه، وخصائصه (مثل: العلاقة بين التركيب والنشاط الدوائي وتحليله)؛ لضمان الفعّالية العلاجية، وعندما يثبت مركب ما فعّاليته في هذه الاختبارات تبدأ مرحلة التطوير الدوائي له.
- تطوير الدواء: وهي مرحلة يخضع الدواء فيها لعدد من الاختبارات الضرورية للتأكد من صلاحيته للتجريب على البشر، وتشتمل هذه المرحلة على استخدام حيوانات التجارب، وتنقسم إلى مرحلتين:

ـ التجارب داخل المختبر (In Vitro): يهدف هذا النوع من التجارب إلى فحص التغيّرات التي طرأت نتيجة إعطاء الدواء في أجزاء من جسم الحيوانات بدلاً من الجسم كله.

ـ التجارب على الحيوانات (In Vivo): وتعني تجريب الدواء على جسم الحيوان كاملاً، وليس على جزء منه.

المرحلة السريرية (الإكلينيكية)

بشكل عام تشمل الخطوات التي تتم دراستها في المرحلة السريرية ما يأتي:

1. **الدراسة الصيدلانية:** تتحقق الدراسة الصيدلانية من ثبات الشكل الصيدلاني، ومدى توافق العنصر الكيميائي الجديد مع المحتويات الأخرى بالقرص، أو سائل التسريب ... إلخ.

2. **الدراسة الدوائية (الفارماكولوجية):** تشمل الدراسة الفارماكولوجية (الدوائية) دراسة تأثير السمّية الشديدة على الحيوان، كما تتم دراسة الأيض، والحرائك الدوائية في البداية. وعندما تشير الدراسات التي أُجريت على الحيوانات إلى أن العنصر الكيميائي الجديد قيد التجربة قد يكون علاجاً مفيداً وله فعّالية واضحة ومأمونية، فعندئذٍ يخضع هذا الدواء للتجريب على البشر (وهو ما يُسمّى التجارب السريرية).

3. **التجارب السريرية على البشر:** تُعد التجارب السريرية وسيلة يتم من خلالها اختبار فعّالية الدواء على الإنسان، وقد تعطي أيضاً تلك التجارب فكرة عن المخاطر التي يشتمل عليها الدواء الجديد، وعموماً تنقسم التجارب السريرية إلى أربع مراحل، حيث يتم في كل مرحلة اختبار فعّالية وسلامة الدواء بشكل تدريجي.

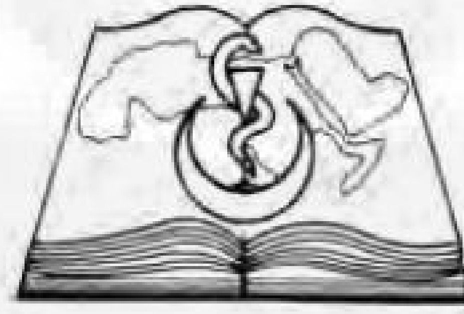
مراحل التجارب السريرية على البشر

(i) المرحلة الأولى: وهي مرحلة صغيرة يتم فيها بدء مجموعة من التجارب الأولى للعقار الجديد على مجموعة صغيرة من البشر (20-50) متطوعاً، وتتضمن هذه المرحلة دراسة تأثير الجسم على الدواء وتأثير الدواء على الجسم ومدى تقبّل الجسم للعقار.

(ii) المرحلة الثانية: ويتم تجريب الدواء في هذه المرحلة على مجموعة كبيرة من المتطوعين مثلاً من (20 – 300) متطوع، وتهدف هذه المرحلة إلى قياس مدى أمان الدواء في مجموعات كبيرة من المرضى والمتطوعين، وعندما تفشل عملية تطوير العقار الجديد ـ وهذا يحدث غالباً فى هذه المرحلة ـ يتم اكتشاف أنه لم يعمل بالطريقة المرجوة، أو تثبت آثار سميته .

(iii) المرحلة الثالثة: تشتمل هذه المرحلة على إجراء عدة دراسات عشوائية على شريحة كبيرة من المرضى في عدة مراكز ودول مختلفة، وتهدف هذه المرحلة إلى تأكيد مدى فعّالية هذا الدواء مقارنة بأفضل العلاجات الحالية، ولكن بسبب المدة الطويلة التي تستغرقها هذه المرحلة تُعد من أكثر المراحل تكلفة، وصعوبة فى التصميم والإدارة خاصة مع علاجات الأمراض المزمنة، وعند اجتياز الدواء هذه المرحلة بنجاح يتم اعتماده من منظمة الصحة العالمية.

(iv) المرحلة الرابعة: تُعرَف هذه المرحلة بدراسات ما بعد التسويق، وقد تكون من متطلبات السلطات المنظِّمة، ويمكن أن تقوم بها الشركات الداعمة لأسباب تنافسية تجارية، وكذلك للإشراف على مأمونية الدواء وتسجيل أيّ آثار سلبية نادرة أو بعيدة المدى على جماعات بشرية أكبر، وفترات زمنية أطول من المراحل السابقة.



الفصل الثاني

الفارماكولوجيا العامة

عرفنا في الفصل السابق أن علم الأدوية أو (علم الفارماكولوجيا) هو العلم الذي يتناول الأدوية، حيث يدرس الجوانب الكيميائية الحيوية، والفيزيولوجية لتأثيراتها، وامتصاصها، وتوزيعها، وأيضها، وإخراجها، وسُمّيّتها، والآليات النوعية لمفعول الأدوية المختلفة، وفي هذا الفصل سنتناول بشرح مفصل ماهية علم الفارماكولوجيا، وجميع ما يتعلق به في الممارسة الصيدلانية.

طرق تعاطي الدواء

تنقسم طرق تعاطي الدواء إلى عدة أقسام كما يأتي:

1. **الطرق الهضمية:** تُعد الطرق الهضمية (Alimentary Routes) من أكثر الطرق شيوعاً لتعاطي الدواء، وتشمل: الطريق الفموي، والمستقيمي، وأسفل اللسان، ومن مزاياها أنها مُريحة وأكثر أماناً مقارنة بالطرق الأخرى، كما أنها لا تتطلب إجراءات تعقيمية، ولكن من عيوبها: اختلاف مُعدَّل امتصاص الدواء على طول القناة الهضمية، واحتمالية تهيّج أغشية الجهاز الهضمي، وخضوع بعض الأدوية للأيض قبل وصولها للهدف، فيما يُسمّى بـ" أيض المرور الأول"، أو (First-Pass Metabolism).

2. **طرق الحقن:** وتسمّى بالإنجليزية (Parentral Routes) ومن أمثلتها: الحقن داخل الوريد، والحقن داخل العضل، والحقن تحت الجلد، والحقن داخل الغشاء البريتوني، والحقن داخل الشريان، والحقن داخل الحبل الشوكي، والحقن بطريق الأدمة، ومن مميزاتها: معدل الامتصاص السريع، والدقة في توصيل الجرعة، ويمكن الاستعانة بها في الطوارىء، أو عندما يكون المريض فاقد الوعي، كما يمكن إعطاء الأدوية التي تتأثر بحموضة المعدة عبر هذه الطرق من دون خوف من الحمض المَعدي، ولكن من عيوبها: أنه لا يمكن التغلب على الجرعات الزائدة إذا أُعطيت بالحَقن، كما أنها تحتاج إلى إجراءات تعقيمية مشددة، وقد يحدث لدى المريض تهيّج في موضع الحقن.

3. **طرق أخرى:** وتشمل هذه الطرق ما يأتي:

- التطبيق الموضعي للأدوية: وهو مفيد جداً في علاج الإصابات الموضعية، وخاصة الأمراض الجلدية.
- الاستنشاق : وهــو طريقــة سريعــة لإعطاء الأدوية مثل : أدويــة التخدير الطيّارة، ومُوسِّعات الشعب الهوائية.

الحرائك الدوائية

ينقسم علم الحرائك الدوائية إلى أربعة أقسام هي: الامتصاص، والتوزيع، والأيض، والإخراج، ويتضح ذلك فيما يأتي:

امتصاص الدواء

وهو عملية انتقال الدواء من موضع التعاطي إلى الدورة الدموية الجهازية.، ويتم إما بشكل لا فاعل (مثل: الانتشار البسيط ، أو الترشيح (الفلترة))، أو بواسطة النقل المتخصص (مثل: النقل النشط، أو الانتشار المُسَهَّل، أو بالبلعمة).

آليات نقل الدواء

1. **النقل اللافاعل:** وهو يتضمن انتقال الجزيئات من خارج الخلية إلى داخلها من دون الحاجة إلى وجود ناقلٍ ما، وكذلك من دون الحاجة إلى طاقة، وهو ينقسم إلى ما يأتي:
   - **الانتشار البسيط:** وهو مرور المواد عبر الأغشية بمعدَّل يتناسب طردياً مع التدرّج في التركيز حول الغشاء، فتمر المواد من المناطق ذات التركيز الأعلى إلى المناطق ذات التركيز الأقل حتى يتساوى التركيز في كلا الجانبين، وتُعدالقابلية للذوبان في الدهون (الليبيدات) (Lipid- Solubility) أمراً مطلوباً لتمر المواد خلال الغشاء ثنائي الطبقة الدهنية (Lipid-Bilayer Membrane)
   - **الفلترة (الترشيح):** تشير الفلترة (الترشيح) إلى سريان المُذيب مع المواد الذائبة فيه عبر غشاء مُثقَّب، حيث تمر الجزيئات الأصغر من حجم الثقوب بينما تُحتجز الجزيئات الأكبر حجماً، ولعل من أهم الأمثلة على الأغشية التي تحدث من خلالها عملية الفلترة : الغشاء الكُبيبي في الكُلى.

2. **النقل المتخصص:** وهو يندرج تحته ما يأتي:

- **الانتشار المتواسط بناقلٍ (Carrier-mediated Diffusion):** وفي هذا النوع من النقل يتم تسهيل حركة المواد والجزيئات الدوائية عبر جزيء آخر كبير، ومن خواص عملية الانتشار المتواسط بناقل أنها عملية تعتمد على مدى التشبُّع، وتتحدّد بالتركيب الكيميائي للدواء، وفيها قد تتنافس الجزيئات المتشابهة مع الدواء على مواضع الارتباط بالناقل، كما أنها لا تحتاج إلى طاقة لحدوثها، ولا تستطيع الجزيئات الدوائية أن تتحرك ضد التدرّج في التركيز مع أن تلك العملية تظل تندرج ضمن عمليات الانتشار.
- **النقل النشط:** يُعد النقل النشط مشابهاً للانتشار المتواسط بناقل في عدة أمور أولها أن حركة الجزيئات عبر الغشاء تتم بواسطة أحد الجزيئات الكبيرة، كما أنه يعتمد على درجة التشبُّع، ويُعتبر عملية نوعية تتحدّد بالتركيب الكيميائي للدواء، وعلى الرغم من ذلك إلا أن هناك خواص فريدة للنقل النشط تجعلنا نُميِّز بينه وبين عمليات الانتشار الأخرى، وهي أن النقل النشط يتطلب طاقة أيضية، ويستطيع نقل الجزيئات ضد تدرّج التركيز.

3. **الابتلاع الخلوي الداخلي (البلعمة):** وهي العملية التي تبتلع فيها الخلية المواد التي خارجها، وتحدث بشكل خاص مع المواد ذات الأوزان الجزيئية الكبيرة، مثل: معقّد الحديد، والترانسفيرين (Iron-Transferrin Complex).

العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء

هناك عديد من المتغيرات التي تؤثر في نقل الدواء خلال الأغشية البيولوجية، ومن ثَمَّ تتحكم في معدَّل امتصاص الدواء، وهذه العوامل نستعرض من بينها ما يأتي:

1. **العوامــل الفيزيولوجيــة**، مثل: الفيزيولوجيا الطبيعية للأغشية البيولوجية، وكيفية مرور الدواء عبر الأغشية البيولوجية، وفيزيولوجيا الجهاز الهضمي (في حالة الإعطاء الفموي)، مثل: زمن التفريغ المعدي، وزمن الانتقال المعوي، والأس الهيدروجيني (الباهاء) المعدي المعوي، والإمداد الدموي بالقناة الهضمية، وتأثير تناول أدوية فموية أخرى أو بعض الأطعمة، وتأثير الإنزيمات الهضمية والبكتيرية.
2. **الخواص الكيميائية والفيزيائية للدواء**، مثــل: الحجــم الجزيئــي، حيث تُمتص الأدوية غير العضوية بشكل أفضل من الأدوية العضوية؛ لأن جزيئاتها

صغيرة، والثبات الكيميائي للدواء، والخواص الكيميائية الفراغية، والتكافؤ على سبيل المثال: تُمتص أملاح الحديدوز (Fe^{+2}) بشكل أفضل من أملاح الحديديك (Fe^{+3})، والطبيعة الكيميائية للدواء، والقابلية للذوبان في الدهن، حيث إنه كلما زاد معامل التقسيم بين الدهن والماء (Lipid-Water Partition Coefficient)، زاد الذوبان في الدهن، والامتصاص، ودرجة التأين، إذ إنه كلما قلت درجة التأين زاد الامتصاص.

ملاحظات حول تأيّن الدواء

- الأحماض الضعيفة (مثل: الأسبرين) إذا وُجدت في وسط حمضي (مثل: المعدة) فإنها لا تتأين، ومن ثم تكون ذوّابةً في الدهن؛ مما يُسهّل امتصاصها.
- الأحماض الضعيفة إذا وُجدت في وسط قلوي (مثل: الأمعاء)، فإنها تتأين، ولا تكون ذوّابة بالدهن، ومَن ثَمَّ يصعب امتصاصها.
- ثابت التأين = ثابت التفكك = pKa: وهو الأس الهيدروجيني بالوسط الذي يتأين فيه 50 % من الدواء، بحيث يكون الناتج النهائي هو 50 % دواء متأين، و50 % دواء غير متأين.
- يكون pKa ثابتاً لكل دواء، بمعنى أنه إذا قلنا: إن pKa للأسبرين هو 3.5، فهذا يعني أنه عند أس هيدروجيني مقداره 3.5، يتأين 50 % من الأسبرين.
- معادلة هندرسون هازلباخ توضح العلاقة بين pH، و pKa، ودرجة التأين وذلك على النحو الآتي:
  - بالنسبة للأدوية الحمضية: pKa= pH+log(un-ionized/ionized)
  - بالنسبة للأدوية القلوية: pKa= pH + log(ionized/un-ionized)
- بالنسبة لتسهيل خروج الأحماض مثل: الأسبرين من الجسم فيمكن قلونة البول بواسطة بيكربونات الصوديوم؛ مما يجعل الأسبرين يتأين ويذوب في الماء ويسهل طرده، ولكن في حالة تحميض البول بواسطة فيتامين C على سبيل المثال، فإن الأسبرين لا يتأين، ويُعاد امتصاصه من الكلى وإرجاعه إلى الدم مرة أخرى.

3. **العوامل المتعلقة بتصنيع الدواء**، مثل:

- طبيعة ونوع الشكل الصيدلاني: تُمتص الأدوية التي تمت صناعتها على شكل أقراص سهلة التفتت بشكل أسرع من ذات معدل التفتت البطيء، وكذلك يُمتص المحلول المائي بشكل أسرع من المحلول المعلّق.

- الوسط الصيدلاني الموجود فيه الدواء: يستطيع الجسم امتصاص الأدوية المُعطاة في محاليل مائية بدرجة كبيرة مقارنةً بالأدوية المُعطاة في محاليل زيتية، أو محاليل معلقة، أو الأشكال الصيدلانية الصلبة؛ ذلك لأن الأدوية القابلة للذوبان تختلط بسرعة مع الجزء المائي في مواضع الامتصاص بالجسم.

- عمر المنتج وظروف التخزين، والمكونات الصيدلانية المُضافة.

- تركيز الدواء: يتم امتصاص الأدوية المُعطاة في محاليل عالية التركيز بشكل أسرع مقارنةً بالمحاليل منخفضة التركيزات الدوائية.

4. **عوامل متعلقة بالمريض**، مثل: العمر ، وحالته المرضية، وعوامل أخرى (مثل: وجود العامل الداخلي الذي يتم تخليقه بجدار المعدة، ويعمل على امتصاص فيتامين B12).

5. **عوامل متعلقة بموضع الامتصاص**، مثل:

- الإمداد الدموي في موضع الامتصاص: كلما كان جريان الدم في موضع الامتصاص متزايداً، زاد معدل امتصاص الدواء، أما المواضع ذات التدفق الدموي المنخفض، فيكون الامتصاص بها ضعيفاً.

- مساحة سطح الامتصاص: كلما كانت مساحة السطح الذي يقوم بامتصاص الدواء كبيرة زادت سرعة الامتصاص، ومثال على ذلك الحويصلات الهوائية بالرئة، والزُّغابات بالأمعاء الدقيقة.

- مدة تماسّ الدواء مع سطح الامتصاص: كلما زادت مدة التماسّ زادت كمية الدواء المُمتص.

- الأس الهيدروجيني (pH): وهو يحدد الكمية النسبية للدواء في الصورة المتأينة وغير المتأينة، حيث إن الصورة غير المتأينة للدواء هي فقط التي تستطيع أن تعبر بسهولة من خلال الأغشية الخلوية.

6. **طريقة تعاطي الدواء:** وهي التي تُحدِّد ماهية السطح الممتصّ، ودرجة الإمداد الدموي الذي سيحمل الدواء، ومن ثم تتحكم في معدل الامتصاص.

العوامل المؤثرة في امتصاص الأدوية الفموية

- حركة القناة المعدية المعوية: تؤدي الأدوية التي تزيد من حركة القناة الهضمية إلى امتصاص الأقراص سريعة التفتت، بينما تعوق امتصاص الأقراص بطيئة التفتت.
- درجة الأس الهيدروجيني: تُمتص الأدوية الحمضية بشكل أفضل في الوسط الحامضي.
- محتوى القناة المعدية المعوية: كقاعدة عامة، يجب تناول الدواء على معدة فارغة قبل الوجبة أو بعدها بساعتين؛ لتجنب تخفيف الدواء بواسطة الطعام، ومنافسة الأحماض الأمينية الموجودة في الغذاء بعض الأدوية على مستقبلاتها، ولكن هناك أدوية مهيجة للأغشية المخاطية مثل: الأسبرين، ومضادات الالتهاب اللاستيرويدية، والحديد؛ لذلك لا يجب تناولها على معدة فارغة، وما يأتي أمثلة على هذه المحتويات:

ـ الأغذية المحتوية على الكالسيوم، ومضادات الحموضة المحتوية على الألومنيوم، والمغنيزيوم تقلل من امتصاص التتراسيكلين؛ لأن الأخير يُكوِّن مُعقَّداً كميائياً معها غير قابل للامتصاص.

ـ الكوليسترامين والفحم المُنَشَّط يقللان من امتصاص بعض الأدوية.

ـ حمض التانيك (Tannic acid) الموجود في الشاي يقلل من امتصاص الحديد.

ـ الجريب فروت يثبط البروتين السكري-P (P-glycoprotein) المسؤول عن إخراج الدواء من الأغشية المخاطية إلى الأمعاء، ومن ثَمَّ فهو يعمل على زيادة امتصاص الدواء.

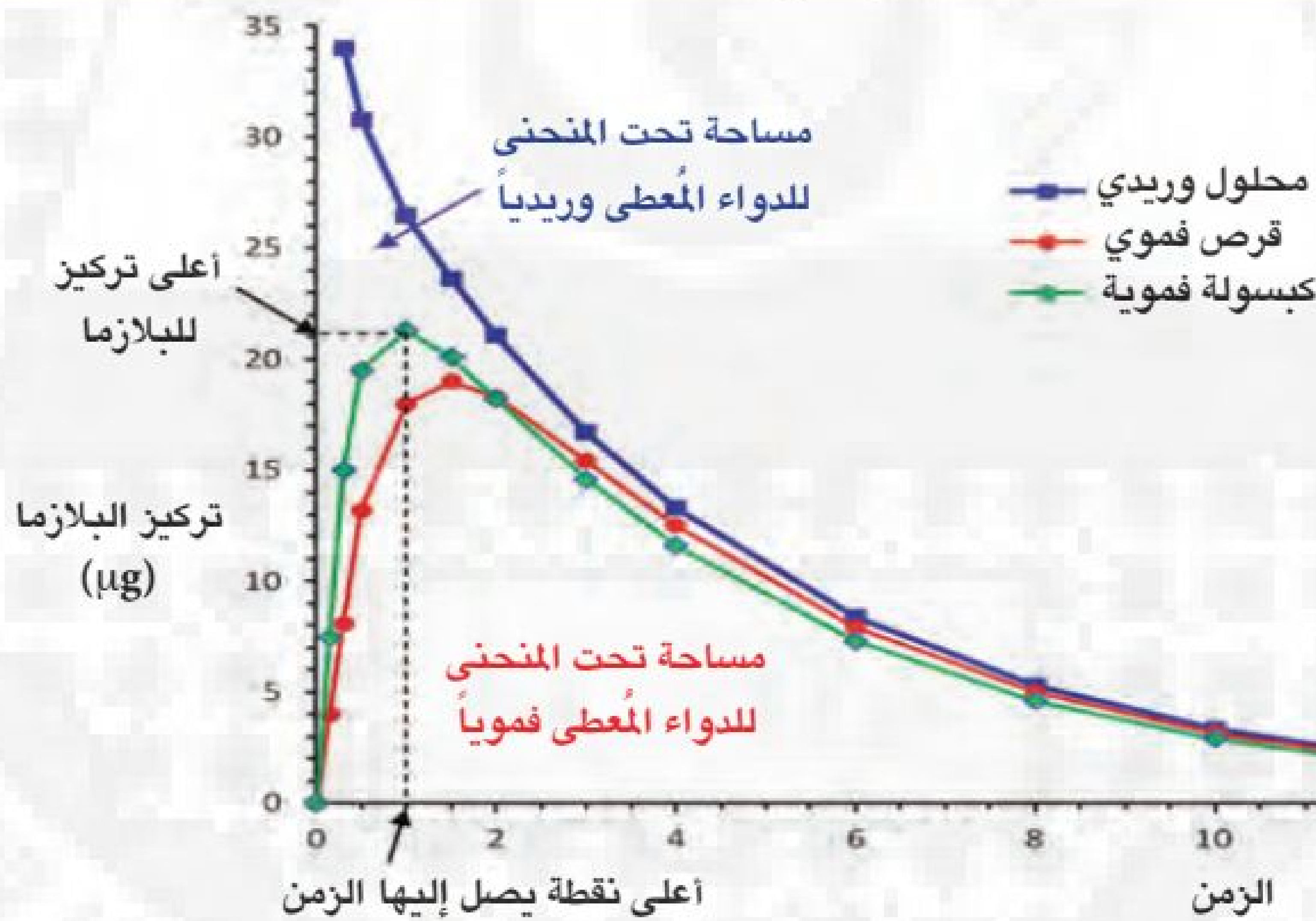
- تأثير المرور الأول: المرور الأول بالقناة الهضمية، حيث يعمل حمض المعدة على تكسير بعض الأدوية مثل: البنسلين الحساس للأحماض، وتكسير الأنسولين بالإنزيمات الهضمية.
- المرور الكبدي الأول: وهنا يتم خضوع بعض الأدوية إلى الأيض الكبدي بشكل كلي أو جزئي.

مصطلحات مهمة

التوافر الحيوي (Bioavailability)

هو نسبة الدواء غير المتغيرة كيميائياً والتي وصلت إلى الدورة الجهازية عبر أي طريقة من طرق تعاطي الدواء، وتبلغ قمة التوافر الحيوي بعد التعاطي داخل الوريد 100 %، ويتم حساب التوافر الحيوي للأدوية الفموية من المعادلة الآتية: يرمز الحرف F إلى التوافر الحيوي، و(AUC-Oral) هي المساحة تحت منحنى "تركيز الدواء المُعطى فموياً بالبلازما"، و(AUC-IV) هي المساحة تحت منحنى "تركيز الدواء المُعطى داخل الوريد بالبلازما"، وتُعد العوامل المؤثرة في التوافر الحيوي هي نفسها العوامل المؤثرة في امتصاص الدواء.

$$F = \frac{AUC\ (Oral)}{AUC\ (I.V)}$$



التكافؤ الحيوي (Bioequivalence):

عندما يكون هناك دواءان أو دواء واحد في صورتين مختلفتين يكونان متكافئين حيوياً ، ولهما التوافر الحيوي نفسه ومعدل الامتصاص (أي: يصل تركيز الدواءين في البلازما إلى قمته في الوقت نفسه).

التكافؤ العلاجي (Therapeutic Equivalence):

يكون الدواءان متكافئين علاجياً إذا كان لهما الفعّالية والمأمونية نفسها.

توزيع الدواء

بمجرد وصول الأدوية إلى الجهاز الدوري للجسم يرتبط بعضها بشكل قابل للاعتكاس وغير نوعي لعديد من بروتينات البلازما، مثل: الألبومين، أو الجلوبولين، وذلك إلى أن يتم بلوغ درجة التوازن، وتقوم جزيئات الدواء الحرة فقط بالتأثير العلاجي في الجسم، وبشكل عام يعتمد توزيع الدواء داخل عضو ما على مقدار الإمداد الدموي الواصل إلى ذلك العضو، إضافة إلى الخواص الكيميائية والفيزيائية لهذا الدواء، ولكن في بعض مناطق الجسم (على سبيل المثال: المخ)، قد لا يكون توزيع الدواء أمراً سهلاً؛ نظراً لصعوبة عبور الدواء الحاجز الدموي الدماغي (Blood-Brain Barrier)، كما تُعد المشيمة أيضاً ضمن الأعضاء التي توفّر حائلاً يمنع مرور بعض الأدوية إلى الجنين، وعموماً يتوزّع الدواء بعد بلوغه الدورة الدموية الجهازية في سوائل وأنسجة الجسم على النحو الآتي:

- **نموذج الأحياز:** تنقسم سوائل الجسم إلى سوائل خلالية (خارج الخلايا)، وسوائل داخل الخلايا، والبلازما (وهي السائل داخل الأوعية)، ووفق نموذج الأحياز قد يتوزّع الدواء في حيّز واحد (على سبيل المثال: الأدوية شديدة الارتباط ببروتينات البلازما ولها وزن جزيئي كبير لا يمكن أن تخترق الأوعية الدموية، ولا أن تبلغ السائل الخلالي)، أو في حيّزين (مثل: الأدوية الذوّابة في الماء قليلة الوزن الجزيئي التي تعبر أغشية الأوعية الدموية، ولكنها غير قادرة على عبور أغشية الخلايا، حيث تتوزّع في البلازما والسائل الخلالي)، أو في ثلاثة أحياز (مثل: الأدوية صغيرة الوزن الجزيئي، والذوّابة في الدهن غير المتأينة، حيث تتوزّع في البلازما، والسائل الخلالي، وتخترق الخلايا، وتندمج مع سوائلها).
- **الارتباط ببروتينات البلازما:** يوجد الدواء في صورتين عند وصوله إلى الجهاز الدوري، إما أن يكون مرتبطاً ببروتينات البلازما (مثل: الألبومين)، أو حراً، ويوضح الجدول الآتي الفرق بين الصورتين:

الصورة الحرة	الصورة المرتبطة ببروتينات البلازما
• يسهل انتشارها. • نشطة. • غير مُعرَّضة للأيض الكبدي. • عُرضة للإخراج الكلوي (في الغالب عن طريق الرشح الكبيبي).	• يصعب انتشارها. • غير نشطة. • غير مُعرَّضة للأيض الكبدي. • غير مُعرَّضة للإخراج الكلوي.

ملحوظة

- الأدوية التي ترتبط ببروتينات البلازما قد تزيح الأدوية الأخرى الأقل ارتباطاً بها، فعلى سبيل المثال: تقوم السلفوناميدات بإزاحة الديجوكسين من مواضع ارتباطه بالبلازما، ومن ثَمَّ تزيد سمّيته.
- في حالة نقص الألبومين عند المسنين، أو عند الإصابة بأمراض الكبد وسوء التغذية تزيد سمية الدواء مقارنة بالأشخاص الأصحاء.
- كلما زاد ارتباط الدواء بالبلازما، زادت فترة عمله وفترة بقائه في الجسم.

عبور الحواجز التشريحية

عند وصول الدواء للدورة الدموية الجهازية قد يعبر الحواجز التشريحية الآتية:

- الحاجز الدموي الدماغي:
  - تستطيع الأدوية الذوّابة في الدهن وغير المتأينة عبور الحاجز الدموي الدماغي، بينما الأدوية المتأينة الذوّابة في الماء لا تعبر.
  - لا يعبر البنسيلين الحاجز الدموي الدماغي في الأحوال العادية، ولكن عند الإصابة بالتهاب السحايا يستطيع العبور؛ بسبب زيادة النفاذية الغشائية.
- الحاجز المشيمي الجنيني:
  - تستطيع معظم الأدوية عبور الحاجز المشيمي الجنيني.
  - تعبر الأدوية الذوّابة في الدهن وغير المتأينة بشكل أفضل من الأدوية المتأينة الذوّابة في الماء.
  - تعبر الأدوية مثل: الأسبرين، والفينوباربيتيورات، والفينتوين المشيمة، وتسبب تشوّهات في الأجنة.
  - يتم تصنيف الأدوية في أثناء الحمل إلى فئات توضح مدى قابليتها للتسبب في تشوهات للأجنة وهي A، و B، و C، و D، و X، حيث إن A هو الأكثر أماناً، و X هو الأخطر.

- حليب الأم:
  - تُفرز معظم الأدوية في حليب الأم، وتسبب أضراراً للرضيع مثل: المورفين.
  - تتأين الأدوية القلوية وتُحتجز في حليب الأم؛ لأن الأُس الهيدروجيني له أكثر حامضية مقارنة بالبلازما.
  - تذوب الأدوية الدهنية في حليب الأم؛ لأنه غني بالدهون.

حجم التوزيع

يقيس "حجم التوزيع (Vd) " مدى انتشار الدواء في أنسجة وسوائل الجسم، ويتحدد من المعادلة الآتية:

$$\text{حجم التوزيع (Vd)} = \frac{\text{(كميــة الـدواء المعطَــى)}}{\text{(تركيز الدواء في البلازما)}}$$

كلما كان حجم التوزيع (Vd) كبيراً كان الدواء منتشراً بشكل كبير في الأنسجة وسوائل الجسم الخلوية والخلالية (أي: أن الدواء أكثر ارتباطاً ببروتينات الأنسجة)، وبناءً على ذلك يكون للدواء مُعدّل إخراج بطيء وتكون فترة العمر النصفي له طويلة.

كلما كان حجم التوزيع (Vd) منخفضاً دلّ ذلك على أن الدواء شديد الارتباط ببروتينات البلازما واتبع نموذج الحيّز الواحد في التوزيع.

باستخدام حجم التوزيع يمكننا معرفة الجرعة التحميلية للدواء (وهي الجرعة الأولية المطلوبة للوصول إلى تركيز معين للدواء بالبلازما)، وذلك من المعادلة التالية:

$$\text{[الجرعة التحميلية]} \quad \frac{(Cp \times Vd)}{(F \times S)}$$

- Cp = ذروة تركيز الدواء المرغوبة.
- F = التوافر الحيوي.
- Vd = حجـم تــوزع الدواء فــي الجسم.
- S = الجزء من تركيب الدواء (ملح الدواء) الذي يمثل الدواء الفعّال.

ملحوظة: في حالات التسمم بالأدويــة يكون الغسيل الكلوي فعّالاً فقط عندما يكون حجم توزع الدواء بالجسم قليلاً.

أيض الدواء (التحوّل الحيوي)

هناك عديد من الأدويـة القابلـة للذوبان في الدهون (الشحم)، حيث لا يستطيع الجسم أن يتخلص منها بشكل مباشر، ولكنـه يجعلها تتحـد مـع جزيئات أخرى تُسهِّل خروجها، أو يقوم بتحويلها إلى مركبات أكثر قطبية، وأقل ذوباناً في الدهون (الشحم) ، وذلك مـن خلال إخضاعها لما يُسمى بـ "الأيض"، وتحدث تلك العمليات الأيضيـة للأدويـة (Drug Metabolism) بشكل رئيسي في الكبد، وتُسمى حينئذٍ بـ" التحوُّل البيولوجي" أو مـا يُسمى بالإنجليزية (Biotransformation)، وينتج عـن أيض الأدوية في أغلب الأحيان ـ وليس دائماً ـ إبطال لفعّالية المركب الدوائي، ولكن ربما في بعض الحالات تخضع المركبات الدوائية غير الفعّالة لعمليات أيضية تجعلها مركبات ذات فعّالية، وتشمل التفاعلات الكيميائية الحيوية التي تشتمل عليها العمليات الأيضية للأدويـة: الأكسـدة، والاختزال، والتحلّل المائي، والاقتران، وقد تُزيد بعض الأدويـة مثل: الفينوباربيتال (Phenobarbital) من كمية الإنزيمات الميكروزومية (Microsomal Enzymes)؛ مما يزيد بدوره من مُعدّل تخلّص الجسم من الدواء نفسه، أو الأدوية التي يتناولها المريض بالتزامن مع هذا الدواء، وعلى العكس فنجد هناك بعض الأدوية التي تثبط الإنزيمات الميكروزومية؛ مما يؤدي إلى انخفاض مُعدّل التخلّص من الدواء ذاته، وكذلك الأدوية الأخرى التي يتناولها المريض.

وهنـاك بعـض الأدويـة مثـل: السالبيوتامول (Salbutamol)، والفيراباميل (Verapamil) قـد تتعـرض إلـى أيـض مُكثف في أثنـاء عبورها الدورة الدموية البابية (Portal Circulation)، ومن ثَمَّ نجد أنه لن يتبقى منها سوى كمية ضئيلة جداً لتعبر الدورة الجهازية، وهذا ما يُعرَف بأيض المرور الأول أو (First-Pass Metabolism). فبشكل عام يحدث الأيض في الكبد، والهدف منه تحويل المـواد الذوّابة فـي الدهن إلى مواد تذوب في الماء (متأينة، وقطبية)، بحيث يسهل طردها في البول، مع العلم أن الأدوية الذوّابة في الماء لا تخضع للأيض وتخرج كما هي، ومن مواضع الأيض الأخرى: الكلى، والبلازما، والجلد، والقناة الهضمية، والرئة.

مراحل تفاعلات الأيض

***(i)* المرحلة الأولى:** يخضع الدواء للأكسدة، أو الاختزال، أو التحلّل المائي، وقد ينتج عن ذلك ما يأتي:

- تحوّل الدواء إلى ناتج أيضي غير نشط مثل:

الأسيتيل كولين ← (تحلّل مائي) ← كولين + حمض أسيتيك.

- تحوّل الدواء غير النشط إلى ناتج أيضي نشط مثل:

الكلورال هيدرات (مركب نشط) ← (اختزال) ← ثلاثي كلورو الإيثانول (مركب نشط).

- تحوّل الدواء إلى ناتج أيضي نشط مثل:

الكورتيزون (غير نشط) ← الكورتيزول أو الهيدروكورتيزون (مركب نشط).

***(ii)* المرحلة الثانية من الأيض:** تفاعلات الاقتران

يتم اقتران ناتج الأيض بشق قطبي مثل: حمض الجلوكورونيك، والسلفات، والجليسين، والأسيتات، والجلوتاثيون، أو مجموعة الميثيل، وينتج عن هذه التفاعلات إبطال لمفعول الدواء باستثناء أنواع معينة من الأدوية مثل: المورفين، حيث يتحوّل إلى صورة أخرى نشطة وهي المورفين ـ 6 ـ جلوكورونيد.

الإنزيمات المسؤولة عن تفاعلات الأيض

يحدث الأيض بواسطة نوعين من الإنزيمات تتضح فيما يأتي:

الإنزيمات المكروسومية	الإنزيمات غير المكروسومية
توجد في الشبكة الإندوبلازمية الملساء لخلايا الكبد.	توجد في سيتوبلازم وميتوكوندريا خلايا الكبد، وفي الجلد، والقناة الهضمية، والبلازما، والرئة.
تقوم بالتفاعلات الآتية : • الأكسدة بواسطة السيتوكروم P450. • الاختزال. • التحلّل المائي. • الاقتران بحمض الجلوكورونيك فقط .	تقوم بالتفاعلات الآتية : • الأكسدة. • الاختزال. • التحلل المائي. • الاقتران بمواد أخرى غير حمض الجلوكورونيك.
يتأثر نشاط هذه الإنزيمات بالعمر، والجنس، والحالة التغذوية، وأمراض الكبد، وبالأدوية المحفزة أو المثبطة لإنزيمات السيتوكروم P450.	يتأثر نشاط هذه الإنزيمات بالعمر، والجنس، والحالة التغذوية، لكنها لا تتأثر بالأدوية التي تؤثر في السيتوكروم P450.
تؤثر في الأدوية الذوابة في الدهون.	تؤثر في كلٍّ من الأدوية الذوابة في الدهون، والأدوية الذوابة في الماء.

العوامل المؤثرة في نشاط الإنزيمات المكروسومية

- تأثير الأدوية

ـ الأدوية المنشِّطة للإنزيمات المكروسومية مثل: الفينتوين، والفينوباربيتون، والريفامبيسين، والنيكوتين (تدخين الطباق)، والتستوستيرون، والكاربامازيبين، والجريسوفولفين، وتعاطي الكحول المفرط.

ـ الأدوية التي تثبط الإنزيمات المكروسومية مثل: السيميتيدين، والكلورامفينيكول، وحبوب منع الحمل، والكيتوكونازول، والإريثروميسين، والفلوروكينولات، والألوبيورينول، والأومبيرازول، والسلفوناميدات، وفالبروات الصوديوم، ومثبطات المونو أمين أكسيداز، والأيزونيازيد.

ـ بعض الأدوية تقوم بتثبيط السيتوكروم بشكل غير مباشر مثل: الأدوية التي تسبب التسمم الكبدي، والأدوية التي تقلل التروية الدموية بالكبد مثل: البروبرانولول.

ـ الأدوية المنشطة لإنزيمات السيتوكروم تزيد من أيض الأدوية الأخرى التي يتم تعاطيها معها، ومن ثَمّ تقل فعّالية الأخيرة، ومن ناحية أخرى تزيد الأدوية المنشِّطة للسيتوكروم من أيض حمض الفوليك، وفيتامين K، D؛ مما يؤدي إلى فقر الدم، والنزف، وهشاشة العظام.

ـ الأدوية المثبطة للإنزيمات المكروسومية تزيد من سمّية الأدوية الأخرى المُعطاة بالتزامن معها مثل : الوارفارين، والديجيتاليس.

- العمر : تقل فعّالية السيتوكرومات مع التقدّم بالعمر.
- الجنس : يعمل التستوستيرون كمنشط للإنزيمات المكروسومية، في حين تعمل الهرمونات الأنثوية على تثبيط تلك الإنزيمات، ومن ثَمّ يجب إعطاء الرجل جرعة من الأدوية أكبر من المرأة.
- الحالة المرضية : تقلل أمراض الكبد والسرطان من فعّالية الإنزيمات المكروسومية.
- العوامل الجينية : قد تكون هناك اختلافات في فعّالية الإنزيمات المكروسومية الناشئة عن العوامل الوراثية.

إخراج الدواء

هناك عدة طرق يتخلّص بها الجسم من الدواء ونواتجه الأيضية، وهي:

1. الإخراج الكلوي

وفيه تقوم الكلى بالتخلص من الأدوية ونواتجها الأيضية القطبية عن طريق البول، إذ تُعد الكلى أهم عضو إخراجي في الجسم، وتمر عملية إخراج الأدوية ونواتجها الأيضية بثلاث مراحل هي: الترشيح الكبيبي (وهو عملية لافاعلة)، وإعادة الامتصاص الأنبوبية اللافاعلة، والإفراز الأنبوبي النشط.

2. الإخراج المراري

وهي طريقة مهمة لإخراج بعض الأدوية، حيث تخضع للأيض في الكبد، ويتم تركيزها في العصارة الصفراوية، ثم تُفرز في الأمعاء الدقيقة لتخرج مع البراز، ولكن قد تتحلل مائياً بالأشكال المُقترنة بالدواء التي يُفترض طردها في البراز بفعل إنزيمات الأمعاء، والأس الهيدورجيني المعوي (الباهاء المعوي؛ Intestinal pH)، وينتج عن ذلك التحلل أشكال حرة للدواء يُعاد امتصاصها مرة أخرى من خلال الدورة الدموية المعوية الكبدية.

3. الإخراج المعوي

وهو طريقة أخرى يمكن من خلالها التخلّص من الأدوية عن طريق عملية إخراج البراز ، وذلك بالإفراز المباشر للدواء داخل الأمعاء، ومع أن هذه الطريقة لا تُعد طريقة رئيسية للتخلّص من الأدوية، إلا أنه يمكن إفراز عدد كبير من المواد الدوائية في الأمعاء ليتم التخلّص منها عن طريق البراز خاصة تلك التي تتأين بشكل ضعيف في البلازما (مثل: القواعد الضعيفة)، حيث قد تنتشر المواد بشكل لا فاعل عبر جدران الشعيرات الدموية الموجودة في الطبقة تحت المخاطية المعوية، ومن ثَمَّ تدخل تجويف الأمعاء ليتم التخلّص منها عن طريق عملية إخراج البراز.

4. طرق إخراجية أخرى

من الممكن أن يُخرِج الجسم بعض الأدوية ومشتقاتها الأيضية عن طريق هواء الزفير، والعرق، واللعاب، والدموع، وحليب الأم.

تعريفات مهمة مرتبطة بعملية إخراج الأدوية

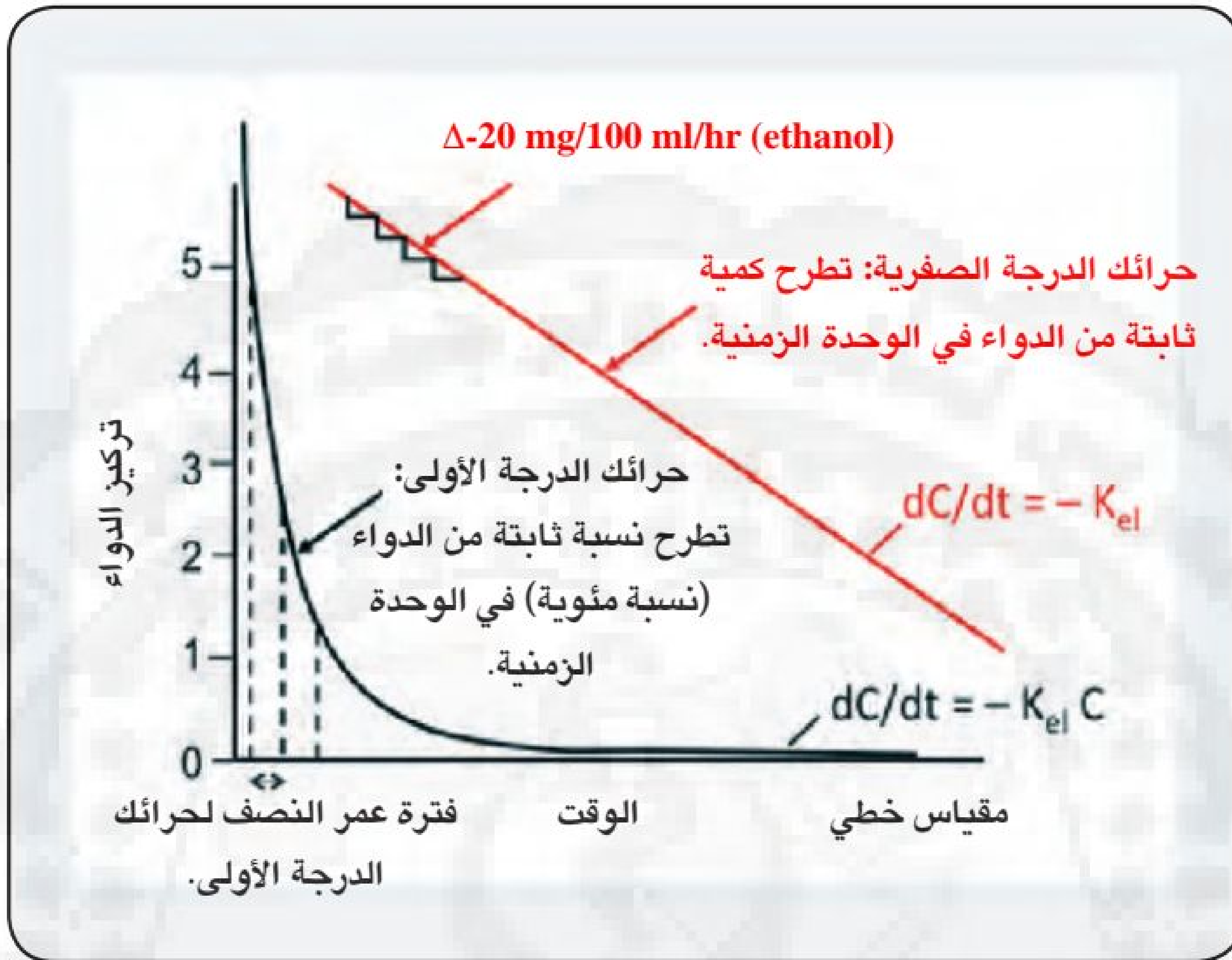
فترة عمر النصف (t1/2): هي الوقت الذي يستغرقه الجسم لتقليل تركيز الدواء بالبلازما إلى النصف (أي: إخراج 50 % من الدواء الموجود بالبلازما).

- تكون فترة عمر النصف ثابتة في تفاعلات الدرجة الأولى (سيأتي شرحها فيما يأتي)، وتختلف في تفاعلات الدرجة الصفرية.
- قد يكون التأثير الذي تسببه بعض الأدوية أطول من فترة عمر النصف، على سبيل المثال: مثبطات مضخة البروتون مثل: الأومبيرازول؛ لأنه يؤدي إلى تثبيط غير قابل للاعتكاس لإنزيم ($H^+/K^+/$ ATPase).

حرائك الدرجة الصفرية والدرجة الأولى

يخضع إخراج الأدوية ونواتجها الأيضية إلى نمطين من الحرائك الدوائية يتضحان في الجدول الآتي:

حرائك الدرجة الصفرية	حرائك الدرجة الأولى
تخرج **كمية** ثابتة من الدواء (عدد معين من المولات) في الوحدة الزمنية.	تخرج **نسبة** ثابتة من الدواء (نسبة مئوية مثلاً، أو كسر) في الوحدة الزمنية.
معدل الإخراج لا يتناسب مع تركيز الدواء بالبلازما، وثابت.	معدل الإخراج يتناسب مع تركيز الدواء بالبلازما.
فترة عمر النصف متغيرة، وتزداد مع زيادة تركيز الدواء بالبلازما.	فترة عمر النصف ثابتة مهما كانت جرعة الدواء أو تركيزه في البلازما (على سبيل المثال: إذا كان لدينا دواء تركيزه 100 ملي جرام/ لتر، وفترة عمر النصف الخاصة به تبلغ ساعة، فإنه بعد مرور الساعة الأولى يصبح تركيز الدواء 50 ملي جرام/ لتر، وبعد مرور الساعة الثانية يصبح تركيز الدواء 25 ملي جرام/ لتر، وبعد مرور الساعة الثالثة يصبح 12.5 ملي جرام/ لتر، وهكذا).
يحدث تراكم للدواء إذا كان مُعدّل الامتصاص أكبر من معدل الإخراج، وتحدث السمية.	لا يحدث تراكم للدواء أو سمية.
عملية تشبُّعية (بمعنى أنه عند رفع تركيز الدواء تصبح القدرة الاستيعابية للإنزيمات الأيضية مُشبَّعة، ومن ثَمّ يصبح معدل الإخراج ثابتاً مهما زاد تركيز الدواء).	عملية غير تشبُّعية (لأن إنزيمات الأيض متوفرة بكثرة).
مثال: الجرعات الكبرى من الأسبرين، والفينتوين، والكحول.	مثال: الجرعات الصغرى من الأسبرين، والفينتوين، والكحول.



التركيز الثابت (Steady-state concentration): لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب لأي دواء يجب الوصول إلى تركيز ثابت بالبلازما يُسمى التركيز الثابت ، وأفضل طريقة لتحقيق ذلك هي عن طريق التسريب الوريدي، ولكن لغالبية الأدوية التي لا تُعطى بالتسريب الوريدي يمكن تحقيق ذلك بعد مرور (4-5) فترات عمر نصف للدواء بحيث يكون معدَّل الامتصاص هو نفسه معدَّل الإخراج.

الدِّينامِيكا الدَّوائِيَّة (pharmacodynamics)

وسوف نتعرف فيما يأتي على التأثيرات الكيميائية الحيوية والفيزيولوجية للأدوية وآليات عملها.

آلية عمل الدواء

على الرغم من التقدّم الكبير في مجال الأدوية، إلا أن هناك بعض الأدوية ما تزال آلية عملها غير معروفة بالضبط، ومع ذلك نستعرض فيما يأتي أهم الآليات التي يمكن للأدوية المختلفة العمل من خلالها:

1. التأثير الفيزيائي

- الامتزاز (Adsorption): مثل: الكاولين، الذي يمتز السموم المسببة للإسهال، والفحم المُنشَّط الذي يمتز الأدوية في حالات التسمّم الحاد بها.
- التأثير الأسموزي (Osmotic effect): مثل: مدرات البول الأسموزية كالمانيتول (Mannitol).
- التأثير المُلطِّف (Demulcent effect): مثل: العرقِسوس المستخدَم في علاج التهاب البلعوم والسعال الجاف، حيث يُكوِّن طبقة مُلطفة تحمي الأغشية المخاطية.
- التأثير القابض (Astringent): حيث يجعل الدواء أنسجة الجسم تنقبض ، وبذلك يخف الإفراز أو النزف مثل: حمض التانيك (Tannic Acid) المستخدَم في علاج التهاب اللثة.

2. التأثير الكيميائي

- التعادل(Neutralization) مثل: تأثير مضادات الحموضة على الحمض المَعدِي.
- ربط المعادن (Chelation) مثل : الديفيروكسامين (Deferoxamine) الذي يربط أيونات الحديد، أو البنسيلامين D الذي يربط أيونات النحاس.

3. **التداخل مع المسارات الأيضية (مضادات الأيض):** هناك بعض الأدوية التي يتشابه تركيبها الكيميائي مع نواتج الأيض (أو المستقلبات) التي تستخدمها الخلايا من أجل القيام بوظيفتها، ومن هنا فعند وجود تلك الأدوية في الخلايا لا تستطيع الخلايا أن تستفيد من المستقلبات الطبيعية للقيام بوظائفها، ومن ثَمّ تفشل الخلية في التكاثر وتموت، ومثال هذه الأدوية: مُركب 6 ـ ميركابتوبيورين (6-mercaptopurine) الذي يتنافس مع القواعد البيورينية (Purine Bases) في تخليق الدنا (DNA) الخلوي، ومثال آخر: الميثوتريكسات(Methotrexate) الذي يعمل على تثبيط الانقسام الخلوي.

4. **التداخل مع المرور الاختياري للأيونات عبر القنوات الأيونية:** مثل: حاصرات قنوات الكالسيوم (من أمثلتها: الفيراباميل) المستخدَمة في علاج اضطراب نظم القلب، وارتفاع ضغط الدم.

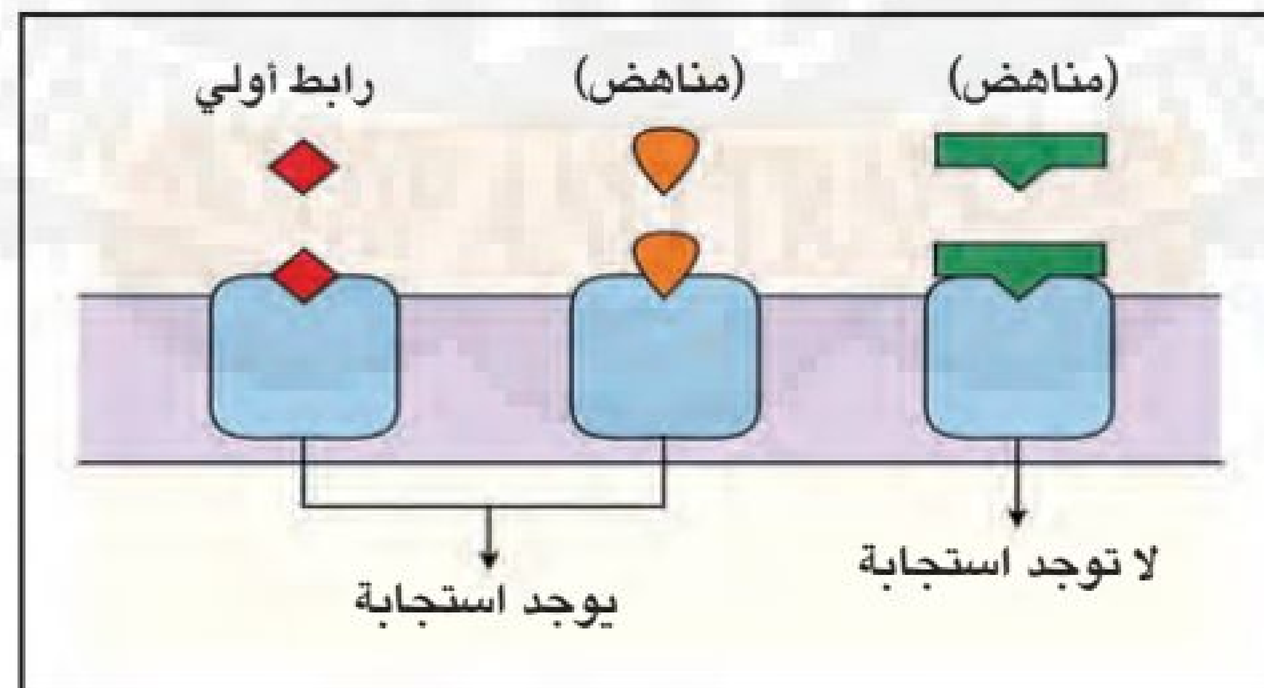
5. **تثبيط الإنزيمات:** مثل: الألوبيورينول، حيث يثبط إنزيم الزانثين أكسيداز بشكل قابل للاعتكاس، ومركبات الفسفات العضوية، حيث تثبط إنزيم الكولين إستراز بشكل غير قابل للاعتكاس.

6. **التأثير في المستقبلات:** وهـو من أهـم التأثيرات، ومن أمثلة هذا التأثير: عمل الأسيتيل كولين كناهض، والأتروبين كمُناهض للمستقبلات المسكارينية، ومثال آخر: عمل الأدرينالين كناهض، والبروبرانولول كمُناهض لمستقبلات بيتا الأدرينالية.

ما المستقبلات؟

من المعروف أن هناك تراكيب معينة بالخلايا الموجودة في مختلف الأنسجة تُسمى " المستقبلات"، وهي التي تُسهّل التواصل داخل الخلايا وخارجها، فالمستقبل هو جزيء مستهدف متخصص يربط الدواء ويتوسّط عمله الدوائي، وقد تكون هذه المستقبلات عبارة عن إنزيمات، أو أحماض نووية، أو بروتينات متخصصة مرتبطة بالغشاء، حيث ترتبط بتلك المستقبلات إما مركبات كيميائية يصنعها الجسم بنفسه كالهرمونات مثلاً، أو مركبات خارجية كالأدوية، وذلك لتؤدي تلك المـواد تأثيرها المطلوب، ويمكن تشبيه ارتباط الدواء بالمستقبلات كالتحام القفل مع مفتاحه، وبعدما يرتبط الدواء بالمستقبل، فهو إما يُنشِّط المستقبِل لإحداث تأثير معين، حيث يُسمى في هذه الحالة (ناهضاً أو Agonist)، أو يشغل فقط المستقبِل دون إحداث أي تأثير، حيث يُسمى في هذه الحالة مُناهضاً أو (Antagonist). وتوجد المستقبلات وهي بروتينات حساسة كيميائياً بالخلايا:

- **إما على سطحها:** مثل: مستقبلات ألفا، وبيتا الأدرينالية، وكذلك المستقبلات المسكارينية والنيكوتينية.
- **أو داخل السيتوبلازم:** مثل: مستقبلات الهرمونات الستيرويدية، ومستقبلات فيتامين D.
- **أو داخل النواة:** مثل: مستقبلات هرمون الغدة الدرقية.



الأدوية التي تؤثر في المستقبلات

تنقسم الأدوية التي تؤثر في المستقبلات إلى نوعين: ناهضات (Agonists)، ومُناهضات (Antagonists)، وتتضح خصائصهما في الجدول الآتي:

الناهضات (Agonists)	المناهضات (Antagonists)
تقوم بتنشيط المستقبل، وتعتمد الاستجابة على: • عدد المستقبلات التي يشغلها الناهض. (تناسب طردي). • النسبة بين الالتحام (Association) إلى التفكك (Dissociation) عن المستقبل (كلما كانت النسبة أكبر كان المفعول أفضل).	تعوق المستقبل وتمنع تأثيره، وتتميز بما يأتي: • لها ميل للمستقبل. • ليس لها فعّالية في حد ذاتها. • مجرد مادة تعوق التحام الناهض مع المستقبل. • معدل التحامها وتفككها عن المستقبل ضعيف. • أنواعها: ـ مناهضات تنافسية: تتنافس مع الناهض على المستقبل نفسه. ـ مناهضات غير تنافسية: لا تتنافس مع الناهض على المستقبل نفسه بل ترتبط بالمستقبل في موضع آخر وتعوق عمله. • قد تكون المناهضات التنافسية أو غير التنافسية مناهضات قابلة للاعتكاس مثل: السكسينيل كولين (Succinyl Choline)، أو مناهضات غير قابلة للاعتكاس مثل: الفينوكسيبنزامين (Phenoxybenzamine).

تنظيم المستقبلات

يكون عدد المستقبلات في الظروف العادية طبيعياً، ولكن في حالات استثنائية قد يختلف عدد المستقبلات، حيث إنه مع طول مدة استخدام الناهضات ينخفض عدد المستقبلات وتقل حساسيتها للناهض (وهذه الحالة تُسمّى التنظيم النازل Down Regulation)، أما مع طول استخدام المُناهضات، أو نقص الناهضات داخلية المنشأ يزيد عدد المستقبلات، وتزيد كذلك حساسيتها، وهذه الحالة تُسمّى التنظيم الصاعد (Up Regulation).

أنواع المستقبلات

- المستقبلات المرتبطة بالقنوات الأيونية (ion channel linked receptors): وهي توجد على الغشاء الخلوي على بوابات قنوات الأيونات، ويؤدي تنشيطها إلى فتح البوابات لأيونات معينة لتعبر، مثال على ذلك: المستقبلات النيكوتينية، عند تنشيطها بالأسيتيل كولين يتم فتح بوابات الصوديوم، فيحدث تدفق لأيونات الصوديوم Na^+ داخل الخلية.

- المستقبلات المرتبطة بالبروتين G (G-protein linked receptors): مثل: مستقبلات بيتا الأدرينالية.

- المستقبلات المرتبطة بالتيروزين كيناز (Tyrosine Kinase Linked Receptors): مثل: مستقبلات الأنسولين، وهرمون النمو.

- المستقبلات داخل الخلوية المرتبطة بحمض الدنا النووي (DNA-Linked Intracellular Receptor): مثل: مستقبلات فيتامين D، والهرمونات الستيرويدية وتوجد في السيتوبلازم، ومستقبلات هرمونات الدرقية وتوجد في النواة، ووظيفتها هي تنظيم النسج الجيني، وترجمة الرنا المرسال (Messenger RNA):، وتخليق البروتين.

التأثير الفارماكولوجي للأدوية

- إما موضعي: مثل: المراهم، والكريمات التي يتم وضعها على الجلد.

- أو جهازي: مثل: أدوية القلب، والأوعية الدموية، أو الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي المركزي.

- أو تأثير يؤدي إلى تنشيط المنعكسات الطبيعية مثل: النورأدرينالين الذي ينشط منعكس بطء القلب بعد تنشيطه العصب الحائر.

جرعة الدواء

1. الجرعة العلاجية: هي الجرعة المطلوبة لتحقيق التأثير العلاجي المطلوب.

2. الجرعة التحميلية: هي جرعة يتم إعطاؤها في بداية المقرر العلاجي للحالات الحادة مثل: حالات فشل القلب الحاد، وذلك بهدف الوصول إلى تركيز الحالة

الثابتة في البلازما بسرعة، ولكن يجب الانتباه أنه عند إعطاء جرعة تحميلية للأدوية ذات المؤشر العلاجي الضيّق مثل: الديجوكسين، فإنها تكون سامة، ويتم تعيين الجرعة التحميلية من المعادلة الآتية:

$$LD = \frac{(Vd \times Cp)}{(F \times S)}$$

• Cp = ذروة تركيز الدواء المرغوبة، وهنا تكون مساوية لتركيز الحالة الثابتة Css.	• F = التوافر الحيوي، ويكون قيمته 1 في الأدوية التي تُعطى داخل الوريد.
• Vd = حجم توزّع الدواء في الجسم.	• S = الجزء من تركيب الدواء الذي يمثّل الدواء الفعّال.

3. الجرعة الصائنة: هي الجرعة التي يتم إعطاؤها بانتظامٍ لضمان استمرار وجود تركيز الحالة الثابتة، وهي تساوي كمية الدواء التي يتخلّص منها الجسم، وتتعين من المعادلة الآتية:

$$MD = \frac{(Cl \times Css)}{F}$$

للتوضيح

- Cl: معدَّل تصفية الدواء، وهو حجم السوائل الجسدية التي تمت تصفية الدواء منها في وحدة الزمن (سواء بالأيض و/ أو الإخراج)، ويُقاس بالملي لتر/دقيقة.
- Kel: ثابت التصفية

$$Cl = Kel \times Vd$$

$$Cl = \frac{(0.693)}{T1/2} \times Vd$$

4. الجرعة الفعّالة الصغرى (Minimum effective Dose): هي أقل جرعة مطلوبة لإظهار التأثير العلاجي.

5. أقصى جرعة يمكن تحمّلها (Maximum Tolerated Dose): هي أقصى جرعة يمكن إعطاؤها من دون أن يحدث تأثير سام.

6. الجرعة الفعّالة المتوسطة (Median Effective Dose) أو (ED50): هي الجرعة التي تُحدِث تأثيراً علاجياً معيناً في 50 % من حيوانات التجارب.

7. الجرعة السامة المتوسطة (Median Toxic Dose) أو (LD50): هي الجرعة التي تسبب وفاة 50 % من حيوانات التجارب.

8. المؤشر العلاجي (Therapeutic Index) : هو نسبة تقيس مأمونية الدواء، حيث كلما زاد المؤشر العلاجي زادت مأمونية الدواء، فمن المعروف أن الجرعات العالية من الأدوية تسبب التسمم، وتُسمى النسبة ما بين أدنى جرعة من الدواء قادرة على إحداث التأثير السام، وأدنى جرعة مُنتجة للتأثير العلاجي المؤشر العلاجي أو ما يُسمى (إطار أمان الدواء). ويتعين ذلك من المعادلة الآتية:

$$\text{Therapeutic Index} = \frac{(LD50)}{ED50}$$

ويتم تحديد المؤشر العلاجي أيضاً بأنه النسبة بين الجرعة التي تسبب وفاة 50 % من حيوانات التجارب، والجرعة التي تُحدِث التأثير العلاجي في 50 % من تلك الحيوانات.

ومن الضروري تصنيف الأدوية وفق المؤشر العلاجي لكلٍّ منها، فإذا كان المؤشر العلاجي يساوي 2 أو أقل، كان الدواء شديد السُّمية. وبالمثل، فإذا كان المؤشر العلاجي لدواء ما يساوي 10 مثلاً، ففي هذه الحالة يُعد ذلك الدواء أكثر أماناً مقارنة بالدواء السالف ذكره، ومما سبق نستنتج أنه كلما زادت قيمة المؤشر العلاجي، زادت مأمونية الدواء.

العوامل التي تستدعي تعديل الجرعات والتي قد يتغيّر مفعول الدواء بسببها

1. **السن:** تختلف استجابة المريض للدواء على حسب العمر، ويُعزى هذا الأمر إلى الاختلاف في معدل امتصاص الدواء، وأيضه، وإخراجه في الفئات العمرية

المختلفة، ففي الرضّع يجب خفض الجرعة عن جرعة البالغين؛ وذلك بسبب عدم اكتمال إنزيمات الكبد المكروسومية، وانخفاض نسبة بروتينات البلازما مقارنة بالبالغين، وعدم نضج وظائف الكلى، ومن ثَـمَّ ضَعْف كفاءة عملية الإخراج، وكذلك عدم نضج الحاجز الدموي الدماغي، وبالنسبة لكبار السن، فيتم إعطاؤهم جرعة أقل من جرعة البالغين؛ نتيجة ضَعْف إنزيمات الكبد المكروسومية، وانخفاض الوظيفة الكلوية الإخراجية.

2. **وزن الجسم:** كلما زاد وزن الجسم، زادت الجرعة.

3. **حجم الجسم:** نظراً لأن الدواء يتم توزيعه في الجسم، فكلما كان حجم الجسم كبيراً، قل تركيز الدواء في بلازما الدم.

4. **العوامل الجينية:** تقوم الإنزيمات (التي توجد عادة في الكبد) بتكسير عديد من الأدوية؛ مما يعمل على إنهاء تأثيراتها، ومن هنا فإن وجود أيِّ نقص أو خلل وراثي المنشأ في واحد أو أكثر من تلك الإنزيمات التي تعمل على أيض الأدوية يؤثر ذلك على الدواء الذي يتعاطاه المريض.

5. **الحالة الصحية :** يؤثر سوء التغذية الشديد على استجابة الجسم للدواء، وذلك بسبب انخفاض نشاط الإنزيمات بالجسم؛ بسبب نقص البروتينات، ويختلف المرضى المصابون بأمراض الكبد، أو الكلى في الاستجابة إلى الأدوية، وهذا يُعزى إلى وجود تغيّرات في أيض الدواء، وكذلك إخراجه، وذلك مقارنة بالأشخاص الطبيعيين.

6. **الجنس:** من الجدير بالذكر أن جرعات الأدوية التي تتعاطاها النساء يجب أن تكون مُخفضة إلى حد ما إذا ما قورنت بجرعات الرجال؛ وذلك لأن وزن الجسم لدى النساء يتكوّن بشكل عام من نسبة كبيرة من الدهون مقارنة بالرجال، حيث إن معدل أكسدة الأدوية يكون أقل في الأنسجة الدهنية مقارنة بالعضلات الهيكلية، ومن ثَمَّ يكون تأثير الأدوية أكثر وضوحاً لدى النساء، وهناك سبب آخر وهو أن الهرمونات الأنثوية تثبط إنزيمات الكبد الميكروسومية، بعكس الهرمونات الذكرية، ومن هنا يقل أيض الدواء.

7. طريقة وتوقيت تعاطي الدواء

- قد يختلف تأثير الأدوية التي يتعاطاها المريض حسب وقت التعاطي، ففي النهار يزداد تأثير الأدوية المنشطة ويقل تأثير الأدوية المنوّمة، أما في الليل حيث الهدوء، فتزداد فعّالية الأدوية المنوّمة.

- الجرعات الفموية قد تخضع لتأثير المرور الأول سواء في القناة الهضمية، أو الكبد.
- يجب أن تكون الجرعات تحت الجلد أعلى من الجرعات داخل العضل؛ لأن الأولى لا يصل إليها تروية دموية كافية مثل الجرعات المأخوذة داخل العضل.
- معظم الأدوية يُفضَّل إعطاؤها قبل الوجبات؛ لأن وجود الطعام يقلل من الامتصاص (باستثناء الأدوية المهيّجة للقناة الهضمية).
- قد تختلف التأثيرات الفارماكولوجية وفق طريقة التعاطي فعلى سبيل المثال: عندما تُعطى سلفات المغنيزيوم وريدياً، فإنها تكون مضادة للاختلاجات ومُرخِية لِلعضلات الهيكلية، أما إذا أُعطيت بالمستقيم فتكون بمثابة حقنة شرجية ملينة.

8. **الحالة العاطفية:** قد يتحسن نوم المريض وشهيته وحالته الصحية العامة إذا تناول دواء وهمياً (Placebo) تم وصفه من طبيب يثق فيه بشكل كبير.

9. **التداخلات الدوائية:** قد يؤثر التعاطي المتزامن لدواءين معاً على القيمة العلاجية لكل واحد منهما بطرق مختلفة، فالتداخلات الدوائية تحدث بآليات عديدة، وقد تتضمن تسريع أو تثبيط أيض الدواء الآخر، أو إزاحته عن الارتباط ببروتينات البلازما، أو إضعاف امتصاصه من القناة الهضمية، أو تغيير معدَّل التصفية الكلوية له، أو التداخل معه على مستوى المستقبلات الخلوية بالجسم، فعند تعاطي دواءين معاً، قد تُلاحظ إحدى الظواهر الآتية:

- **التداخلات الصيدلانية:** مثل: تداخل الأدوية المحتوية على الكالسيوم مع التتراسيكلين.
- **التداخلات الحرائكية:** وتنقسم إلى:

ـ تداخلات في الامتصاص: مثلاً: تزيد الأدوية المضادة للمسكارين كالأتروبين من امتصاص الديجوكسين، وتقلل مضادات الحموضة من امتصاص التتراسيكلين.

ـ تداخلات في التوزيع: حيث قد يُزِيح أحد الأدوية دواء آخر من بروتينات البلازما؛ مما يسبب سمية الأخير، مثل: إزاحة مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، أو مدرات البول العروية للوارفارين؛ مما يؤدي إلى النزف، أو إزاحة الكينيدين للديجوكسين.

ـ تداخلات في الأيض: مثل تداخل الأدوية المثبطة، أو المنشِّطة لإنزيمات الكبد المكروسومية مع أيض الأدوية الأخرى المعطاة معها بالتزامن.

ـ تداخلات في الإخراج مثل: تقليل الفيرابامين، والكينيدين للإخراج الكلوي للديجوكسين.

- **التداخلات مع تأثير الدواء: وتتضح كالآتي:**

ـ **تأثير الإضافة (Additive Effect):** وهو التأثير الذي يحدث عندما يكون للدواءين التأثيرات نفسها، ففي هذه الحالة يزداد التأثير نتيجة تعاطي الدواءين معاً، بحيث يكون التأثير الناتج مساوياً للتأثير الناتج نفسه عند مضاعفة أحدهما.

ـ **تأثير التآزُر(Synergism) :** وهنا يكون الدواءان نشيطين بيولوجياً، بحيث إذا تم تناولهما معاً يكون التأثير الإجمالي أكبر من مجموع تأثير كلٍّ منهما على حِدَة، ومثال على ذلك: الجمع بين الكحول الإيثيلي مع الباربيتيورات.

ـ **تأثير التعزيز (Potentiation):** وهو يتضح عندما يزيد أحد الأدوية التي ليس لها تأثير بمفردها من فعّالية دواء آخر نشط ، ومن الأمثلة على ذلك: تعزيز التأثير المُسكن للألم للساليسيلات بواسطة الباربيتيورات التي ليس لديها تأثير مضاد للألم.

ـ **تأثير التضاد(Antagonism):** وهو التأثير الذي يُلاحَظ عندما يتزامن تناول دواءين معاً لهما تأثيرات متضادة، وقد يكون التضاد كيميائياً مثل: سلفات البروتامين مع الهيبارين، أو مضادات الحموضة مع الأحماض مثل HCl، أو فيزيولوجياً عندما يكون هناك دواءان مختلفان يعملان على نوعين مختلفين من المستقبلات، وينتجان تأثيرين متضادين)، أو فارماكولوجياً مثل: الأتروبين مع الأسيتيل كولين.

10 . تداخلات الأدوية مع الأطعمة

1. من الممكن أن يتأثر امتصاص الدواء بوجود الأطعمة أو انعدامها في القناة المعدية المعوية، وذلك على النحو الآتي:

- قد يقل مُعدّل امتصاص الدواء بشكل عام عند وجوده في المعدة، فعلى سبيل المثال: يقل امتصاص دواء الفينوبروفين (Fenoprofen)، والإندوميثاسين (Indomethacin) ، والأيزونيازيد (Isoniazid) عند وجود أطعمة بالمعدة.
- قد يزيد مُعدّل امتصاص الدواء مع وجود طعام بالقناة الهضمية مثل: حمض الأسكوربيك (Ascorbic Acid)، والميتاكلوبراميد (Metaclopramide).
- قد لا يكون للطعام تأثير واضح على مُعدّل امتصاص الدواء مثل: دواء الميثيل دوبا (Methyldopa)، والفينيل بيوتازون (Phenylbutazone).

2. من الممكن أن يقلل نوع الطعام من مُعدّل الإفراغ المعدي مثل : الدهون، والسكريات، ومن ثَمَّ يقل مُعدّل امتصاص بعض الأدوية، مثل: حمض البارا-أمينو بنزويك (Para-amino Benzoic Acid).
3. من الممكن أن يحدث تداخل بين أحد مكونات الطعام والدواء؛ مما يقلل من مُعدّل امتصاص الأخير، فعلى سبيل المثال: يقل امتصاص التتراسيكلين (Tetracycline) مع الكالسيوم الموجود في بعض الأطعمة خصوصاً الألبان ومنتجاتها.
4. قد يزيد الطعام من التأثير الضار للدواء؛ نتيجة التداخل الدوائي مثلاً: عند تناول الأجبان التي تحتوي بطبيعتها على مادة التيرامين بالتزامن مع مثبطات المونو أمين أكسيداز، يتسبب ذلك في ارتفاع ضغط الدم.

11. تحمُّل الدواء (Drug Tolerance) : يمكن وصف تحمُّل الدواء على أنه انخفاض مُعدّل الاستجابة للجرعة المعتادة من الدواء بعد تكرار تعاطيه، ويمكن تسميته في بعض الأحيان بـ (انعدام التحسّس الدوائي) أو (تسرُّع مقاومة الدواء)، وقد تتطور حالة تحمُّل الدواء؛ نتيجة تغيُّر أو فقد المستقبلات، أو استنفاد الوسائط، أو ازدياد معدل أيض الدواء وتكسيره، أو التعوُّد الفيزيولوجي على الدواء من الجسم، وأنواعه هي : التحمّل الدوائي الخِلْقي: وهو يكون على حسب العِرْق، أو النوع، أو جينات الفرد، والتحمّل الدوائي المكتسب: وهو ينتج بسبب طول فترة استخدام الدواء مثل المورفين، وتسرُّع مقاومة الدواء (Tachyphylaxis): وهو تحمّل دوائي حاد مكتسب، والتحمّل الدوائي العَرَضي (Cross Tolerance): وهو يحدث مع الأدوية التي لها التأثير نفسه ، فنجد أن المريض الذي لديه تحمّل

للمورفين يتحمّل أدوية التخدير العام؛ لأن لها التأثير نفسه وهو تثبيط الجهاز العصبي المركزي.

12. **الاعتماد على الدواء (Drug Dependence)** : وهذا هو أحد جوانب سوء استخدام الدواء، وهو يعني أن الشخص أصبح معتمداً على دواء معين، وإذا توقّف عن تعاطي هذا الدواء تظهر أعراض الانسحاب عليه، وقد يأتي الاعتماد على الدواء في إحدى الصور الآتية:

- اعتماد سيكولوجي (نفسي) : بمعنى أن التوقّف المفاجئ عن تعاطي الدواء لا يسبب أعراض انسحاب، ولكن يسبب ضيقاً نفسياً للمريض (مثل: تدخين التبغ، وشرب الشاي، والقهوة).
- اعتماد جسدي: وهنا يؤدي التوقّف المفاجئ عن تعاطي الدواء إلى حدوث أعراض انسحاب شديدة وخطيرة مثل: التوقّف عن تعاطي المورفين، والهيروين، والكحول الإيثيلي، أو الباربيتيورات.

13. **تراكم الدواء:** يحدث عندما يكون مُعدّل إخراج الدواء أقل من مُعدّل امتصاصه.

التأثيرات الدوائية غير المرغوبة

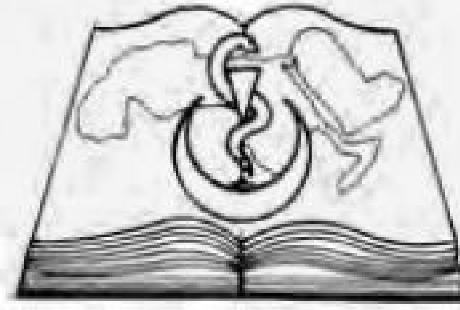
- التأثيرات الضارة المرتبطة بالجرعة

يُنتِج الدواء بشكل عام تأثيرات متعددة، ولكن عادةً ما يكون واحد فقط من تلك التأثيرات هو التأثير المُستهدَف من العلاج بهذا الدواء، أما بقية التأثيرات الأخرى، فيُشار إليها باسم (التأثيرات غير المرغوبة) أو الآثار الجانبية للدواء، ومن ناحية أخرى قد يُنتِج الدواء تأثيرات سامة، إما فارماكولوجية، أو باثولوجية، أو مُعدِّلة للمادة الوراثية، ويعتمد حدوث تلك التأثيرات وكذلك شدتها على تركيز المادة الكيميائية السامة داخل الجسم، وربما تتضح معظم التأثيرات السامة للأدوية بعد تعاطي الدواء بفترة قصيرة، ولكن ليس الحال دائماً كذلك، فعلى سبيل المثال: قد يحدث فقر الدم اللا تنسجي الذي يسببه عقار الكلورامفينيكول بعد عدة أسابيع من تعاطيه، كما أن التأثيرات المُسرطنة لبعض العقاقير قد لا تظهر إلا بعد فترة طويلة من الكُمون.

ـ التأثيرات الضارة غير المرتبطة بالجرعة

- **التفلاعلات التحسسية (Hypersensitivity)** : تُعد الحساسية الكيميائية تجاه دواء ما تفاعلاً ضاراً ينتج بسبب وجود تحسس مُسبَق لمادة كيميائية معينة بالدواء، أو مادة أخرى تركيبها الكيميائي مُشابه لتلك المادة، وتتواسط هذه التفاعلات التحسسية عن طريق الجهاز المناعي.

- **تفاعلات التحسّس الذاتي (Idiosyncrasy)**: يُعد التحسّس الذاتي تحسساً غير طبيعي تجاه مادة كيميائية ما، ويختلف اختلافاً كبيراً عما هو متوقع، وهو لا يعتمد على جرعة الدواء، ويُعتقد أن هناك أسباباً جينية وراءه. فعلى سبيل المثال: وُجد أن الذكور ذوي البشرة السوداء (حوالي 10 % منهم) يتطور لديهم فقر دم انحلالي خطير بعد تلقيهم عقار البريماكين (Primaquine)، ووُجد أن هؤلاء الذكور أيضاً لديهم نقص في الإنزيم النازع لهيدروجين الجلوكوز -6- فسفات بكريات الدم الحمراء.



الفصل الثالث

الجهاز العصبي اللاإرادي والأدوية المؤثرة فيه

ينقسم الجهاز العصبي في جسم الإنسان إلى: الجهاز العصبي المركزي (المخ، والنخاع الشوكي)، والجهاز العصبي الطرفي وهو ينقسم بدوره إلى: الجهاز العصبي الإرادي (Somatic NS)، والجهاز العصبي اللاإرادي (Autonomic NS)، فالجهاز العصبي الإرادي يغذي ويتحكم في الوظائف الحركية بالجسم، وتقوم الأعصاب الإرادية بتوصيل النبضات العصبية من المخ إلى العضلات الهيكلية عبر النخاع الشوكي، ويُعد العصب الإرادي عصباً منفرداً لا توجد به عُقَد عصبية (Ganglia)، كما أن الأسيتيل كولين يكون الناقل العصبي الموجود في الوصلة بين العصب والعضلة، أما الجهاز العصبي اللاإرادي فيمثل الجهاز الذي ينظم وظائف الأعضاء اللاإرادية في الجسم، وينقسم إلى : الجهاز السمبثاوي والباراسمبثاوي (الجهاز الوُدّيّ واللاوُدّيّ)، وهما جهازان يتحكم فيهما عدد من المستقبلات نستعرضها فيما يأتي:



وتشمل آليات التأثير في وظيفة الجهاز العصبي اللاإرادي : تثبيط تخليق النواقل العصبية، وتثبيط إطلاق النواقل العصبية، وتعزيز إطلاق النواقل العصبية، والتداخل مع تخزين النواقل العصبية، وتثبيط أيض النواقـل العصبيـة، وإعاقـة (إحصار) مستقبلات الجهاز العصبي اللاإرادي.

أولاً: الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي السمبثاوي

(i) الناهضات السمبثاوية (المُحاكيات السمبثاوية)

هي الأدوية التي تشابه تأثير الجهاز السمبثاوي، وتشمل ما يأتي :

1. الإبينفريـن

التأثير الفارماكولوجي

يؤثـر الإبينفريـن علـى كلٍّ مـن مسـتقبلات ألفـا ومستقبلات بيتا الأدرينالية، ويعتمد تأثير الإبينفرين على تركيزه، إضافة إلى نـوع المسـتقبل، وتشمل التأثيرات الفارماكولوجية للإبينفرين ما يأتي :

التأثير على الأوعية الدموية: تقوم الجرعات الصغيرة من الإبينفرين بقبض بعض الأوعية الدموية الجلدية الطرفية (بفعل إثارة مستقبلات ألفا)، بينما تُمدِّد الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية، ويتمحور الهدف من تمدّد تلك الأوعية حول الاستعداد لحالة (الحرب، أو الفرار)، ولكن هذه التأثيرات لا تسبب سوى تغييرات بسيطة في ضغط الدم.

أما في الجرعات الكبيرة من الإبينفرين فإن ضغط الدم الشرياني يزداد؛ نتيجة حدوث انقباض وعائي مُعمم؛ بسبب تنشيط مستقبلات ألفا، وكذلك بسبب زيادة المُخرج القلبي نتيجة زيادة مُعدّل ضربات القلب وقوة الانقباض.

التأثير على القلب: يتسبب الإبينفرين في حدوث تغيرات بالوظيفة القلبية تشمل: زيادة الانقباضية؛ نتيجة تنشيط مستقبلات بيتا 1، وزيادة معدل ضربات القلب،

وزيادة النتاج القلبي، وزيادة تدفق الدم للشريان التاجي؛ نتيجة تمدّده بسبب تنشيط مستقبلات بيتا 2، وزيادة النشاط القلبي، ومع ذلك تزداد حاجة القلب إلى الأكسجين؛ مما قد يتسبب في حدوث الذبحة الصدرية.

التأثير على العضلات الملساء: يعمل الإبينفرين على إرخاء العضلات الملساء بالقناة المعدية المعوية؛ نتيجة تنشيط مستقبلات ألفا 1، ومستقبلات بيتا، ويقوم أيضاً بإرخاء العضلات الملساء في القصبات الهوائية؛ بسبب تنشيط مستقبلات بيتا 2 فيها، إضافة إلى إرخاء العضلة النافصة بالمثانة؛ نتيجة تنشيط مستقبلات بيتا، في حين يتسبب في انقباض العضلة العاصرة والمثلثة؛ بسبب تنشيط مستقبلات ألفا بهما، ومن بين التأثيرات المهمة أيضاً يقوم الإبينفرين بتوسيع حدقة العين؛ نتيجة انقباض العضلة الشعاعية للبؤبؤ؛ بسبب تنشيط مستقبلات ألفا، أما في الرحم فإن الانقباضات الرحمية قد تُنشَّط (بفعل تحفيز مستقبلات ألفا)، أو يتم تثبيطها (بفعل تحفيز مستقبلات بيتا) على حسب الطور الحيضي، أو حالة الحمل.

التأثير على الأيض: يقوم الإبينفرين بالآتي: تحفيز إنتاج الجلوكوز واللاكتات بواسطة تحلّل الجليكوجين في الكبد والعضلات على التوالي؛ نتيجة تنشيط مستقبلات بيتا 2، و تثبيط إفراز الأنسولين، وزيادة إفراز الجلوكاجون؛ بسبب تنشيط مستقبلات بيتا 2"، و زيادة استهلاك الأكسجين، وإطلاق الأحماض الدهنية من الأنسجة الدهنية؛ نتيجة تنشيط مستقبلات بيتا 3.

الاستخدامات العلاجية: تقليل التشنج القصبي في حالات الربو، واعتكاس انخفاض ضغط الدم الناتج عن صدمة رد الفعل التحسسي الشديد، وإطالة مدة تأثير المخدر الموضعي من خلال تقليل مُعدّل امتصاصه، ومن ثم تقليل السمية الجهازية له، واستعادة النشاط القلبي بعد توقف القلب، وذلك من خلال حقنه مباشرة داخل القلب.

الآثار الجانبية: ارتفاع ضغط الدم الشديد الذي قد يكون مصحوباً بالنزف المخي والتورّم الرئوي، والقلق، والصداع، وعدم انتظام نظم القلب خصوصاً مع إعطاء الديجيتاليس، وبعض أدوية التخدير بالتزامن معه، ونخر الأنسجة ونقص التروية الدموية في موضع الحقن.

2. النورإبينفرين

يتشابه النورإبينفرين مع الإبينفرين في تأثيره على مستقبلات بيتا 1، ويتساوى معه أو يقل قليلاً في تأثيره على مستقبلات ألفا، لكن له تأثير ضئيل جداً على مستقبلات بيتا 2، وعند إعطاء النورإبينفرين من خلال التسريب الوريدي، فإنه يسبب ارتفاعاً في كلٍّ من الضغط الانقباضي والانبساطي للدم بواسطة انقباض الأوعية الدموية في العضلات الهيكلية وباقي الجسم؛ نتيجة تنشيط مستقبلات ألفا، وتؤدي زيادة مقاومة الأوعية الدموية الطرفية إلى حدوث رد فعل منعكس تعويضي؛ مما يتسبب في إبطاء مُعدّل ضربات القلب (تنشيط العصب الحائر).

ملاحظات عن الحرائك الدوائية للإبينفرين والنورإبينفرين

يكون الامتصاص لكلا العاملين ضعيفاً بعد التعاطي الفموي؛ نتيجة تكسير الحمض المعوي لهما، ويكون امتصاص الإبينفرين بطيئاً بعد التعاطي تحت الجلد. نظراً لأن هذا الدواء يسبب انقباضاً للأوعية الدموية الموضعية الموجودة في مكان الحقن، وتحضيرات الاستنشاق للإبينفرين تُستخدم فقط عند الرغبة في حدوث تأثير على القناة التنفسية، ويُعطى النورإبينفرين فقط بواسطة التسريب الوريدي، وتُعد الكبد موضعاً مهماً لعملية تحلّل الإبينفرين والنورإبينفرين، وتخضع معظم الجرعات للأيض بواسطة إنزيم ناقلة الكاتيكول ـ أرثو ـ ميثيل، وإنزيم أُكسيداز أُحادي الأمين، ويتم طرد نواتج الأيض في البول.

الاستخدامات العلاجية: علاج انخفاض ضغط الدم نتيجة التخدير الكلي.

الآثار الجانبية: مثل الإبينفرين.

3. الأيزوبروتيرينول (Isoproterenol)/ الأيزوبرينالين (Isoprenaline)

الأيزوبروتيرينول هو مشتق اصطناعي ضمن الناهضات السمبثاوية، ويؤثر كلياً تقريباً على مستقبلات بيتا الأدرينالية مع عدم وجود تأثير واضح على مستقبلات ألفا.

التأثيرات الفارماكولوجية: زيادة قوة ومعدل ضربات القلب؛ مما يؤدي إلى زيادة الناتج القلبي، وإرخاء العضلات الملساء بالقصبات الهوائية، والقناة المعدية المعوية.

الحرائك الدوائية: يُمتص الأيزوبروتيرينول بسرعة عندما يُعطى على هيئة رذاذ (أيروسول) للاستنشاق، ويخضع للأيض بشكل أساسي بواسطة إنزيم ناقلة الكاتيكول ـ أرثو ـ ميثيل.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم الأيزوبروتيرينول كمُوسِّع للشعب الهوائية، وكمُنشِّط للقلب، ويتوفر في صورة محلول للاستنشاق، ومحلول للحقن، وأقراص تُوضَع تحت الفم.

4. الدوبامين

التأثيرات الفارماكولوجية: يُعد الدوبامين وسيطاً طبيعياً في عملية تكوين الإبينفرين، ويمثل ناقلاً عصبياً مهماً في الجهاز العصبي المركزي، ويعمل كناهض لمستقبلات بيتا 1 في الأطراف، ويزيد من قوة انقباض القلب، وبشكل أقل يزيد من معدل ضربات القلب، وعند أخذه بجرعات عالية يؤثر على مستقبلات ألفا، ويسبب انقباض الأوعية الدموية، ويرجع السبب في توسّع الأوعية الدموية في الكلى والمساريقا المُحدث بواسطة الدوبامين إلى تنشيط مستقبلات الدوبامين 1.

الحرائك الدوائية: يتشابه الدوبامين مع الإبينفرين، والنورإبينفرين في الحرائك الدوائية.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم الدوبامين في علاج فشل القلب الاحتقاني المزمن، كما يُعد فعّالاً أيضاً في علاج الصدمة، بشرط أن يكون حجم الدم طبيعياً، ويتم إعطاء الدوبامين بواسطة التسريب بمعدل 2-5 ملي جرام/ كيلوجرام/ دقيقة.

الآثار الجانبية: تؤدي زيادة جرعة الدوبامين إلى فرط النشاط المُشابه للسمبثاوي، وقد يتسبب في إحداث ألم الذبحة، واضطرابات نظم القلب، والغثيان، وارتفاع ضغط الدم، ولكن هذه التأثيرات إن حدثت تكون مدتها قصيرة؛ بسبب الأيض السريع للدوبامين.

5. الفينيل إفرين

التأثيرات الفارماكولوجية: يُعد الفينيل إفرين مشابهاً في التأثير للسمبثاوي، وهو اصطناعي ذو تأثير مباشر، حيث ينشط مستقبلات ألفا الأدرينالية، ويتشابه تأثيره

مع التأثيرات التي يسببها النورإبينفرين، لكنه أقل فاعلية، وله فترة تأثير أطول، والآثار الرئيسية التي تحدث عقب التعاطي بواسطة الحقن هي: انقباض الأوعية الدموية، وازدياد ضغط الدم، وزيادة منعَكس بطء القلب.

الاستخدامات العلاجية: يتم استخدام الفينيل إفرين كمزيل لاحتقان الأنف، ومُوسِّع للعين، ورافع لضغط الدم؛ لمنع انخفاضه في أثناء التخدير الشوكي، والحصول على انقباض وعائي موضعي مع المخدر الموضعي لإطالة مدة عمله وتقليل سمّيته.

الآثار الجانبية: تسبب الجرعات الكبرى اضطراباً في نظم القلب، ويمكن أن تُمتص المحاليل المخصصة للعين، وداخل الأذن في الدورة الجهازية؛ مما قد يسبب نوعاً من اضطراب نظم القلب، ويمكن أن يحدث احتقان أنفي ارتدادي مع الاستخدام المزمن، ويمكن أن يؤثر في حاسة الشم إذا طالت مدة استخدامه عن ثلاثة أيام.

6. الإفدرين

التأثيرات الفارماكولوجية: يُعدّ الإفدرين مشابهاً طبيعياً للسمبثاوي، وله تأثير مباشر وغير مباشر، فتأثيره الأساسي غير المباشر هو إطلاق النورإبينفرين من أماكن تخزينه في النهايات العصبية، ويتسبب في التنشيط المباشر للمستقبلات الأدرينالية، ويرفع ضغط الدم؛ بسبب تنشيط القلب وانقباض الأوعية الدموية، ويتشابه مع الإبينفرين في التأثير على العضلات الملساء بالقصبات الهوائية والأعضاء الأخرى؛ بسبب التنشيط المباشر لمستقبلات بيتا 2 الأدرينالية، ويستطيع الوصول إلى الجهاز العصبي المركزي وينشطه؛ مما يسبب الأرق، والعصبية، وعند استخدامه على العين يسبب توسعاً في الحدقة، ويقل التأثير العلاجي مع الاستخدام المتكرر بسبب نضوب مخزون الكاتيكولامينات في النهايات العصبية.

الحرائك الدوائية: يتم امتصاص الإفدرين بعد التعاطي الفموي، ولا يتأثر بإنزيم أكسيداز أحادي الأمين، وإنزيم ناقلة الكاتيكول أورثو ميثيل؛ ولذلك تكون فترة عمر النصف له طويلة.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم في علاج الربو، وكمزيل لاحتقان الأنف، ورفع ضغط الدم عند التخدير الشوكي، وتوسيع حدقة العين.

التأثيرات الجانبية: تتشابه التأثيرات العكسية للإفدرين مع الإبينفرين، وقد يُصاب الشخص بالأرق والرعشة؛ بسبب تأثيره على الجهاز العصبي المركزي، ويجب استخدامه بحذر مع مرضى القلب، والأوعية الدموية.

7. الأمفيتامين

التأثيرات الفارماكولوجية: إطلاق النور إبينفرين من النهايات العصبية بشكل غير مباشر، ومنشط قوي للجهاز العصبي المركزي، ويؤثر في مراكز الشهية في الوطاء، ويكون الدواء فعالاً عند التعاطي الفموي.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم في علاج النوم الانتيابي وهو اضطراب يتميّز بهجمات متكررة ومفاجئة من النوم غير المتحكَّم به في أثناء النهار لمدة (10-20)؛ دقيقة في المرة؛ لأنه ينشط الجهاز العصبي المركزي، ويُستخدم كعلاج مساعد في حالات السمنة، وعلاج اضطراب نقص الانتباه مع فرط النشاط لدى الأطفال.

التأثيرات الجانبية: قد يتسبب سوء استخدام الدواء في حدوث الذهان مع الجرعات الكبيرة المتكررة.

8. أدوية أخرى

- **الدوبيوتامين:** يتسبب هذا الدواء في زيادة قوة انقباض القلب، وبشكل أقل يزيد من مُعدّل النبض مع تأثير بسيط على ضغط الدم، ومن ثَمّ يُستخدم في علاج فشل القلب الاحتقاني، واحتشاء عضلة القلب، ويُعطى من خلال التسريب الوريدي.
- **الميثوكسامين.**
- **الميتارامينول.**
- **الأدوية المنشِّطة لمستقبلات ألفا 2:** العوامل الأدرينالية الناهضة لمستقبلات بيتا 2 بشكل رئيسي لديها تأثير مُرخٍ للعضلات الملساء بالقصبات الهوائية، والرحم، ولكن لها تأثير بسيط على مستقبلات بيتا 1 في القلب، وهذه العوامل يمكن استخدامها في علاج الربو، والتشنج القصبي في المرضى المصابين

بأمراض قلبية وعائية، وأيضاً لعلاج الإجهاض المهدد، وتختلف هذه العوامل عن الأيزوبروتيرينول في أنها تكون فعّالة مع التعاطي الفموي، ومدة تأثيرها طويلة كما لا تخترق الحاجز الدموي الدماغي، ويمكن إعطاؤها عن طريق الاستنشاق أو الحقن. ومن أمثلة هذه العوامل ما يأتي: السالبوتامول، والتربيوتالين، والساليترول.

(ii) الأدوية الحالَّة للسمبثاوي (Sympatholytics) (مناهضات السمبثاوي Sympathetic Antagonists)

وهي مجموعة من الأدوية التي تضاد التأثير السمبثاوي، وتُسمّى أيضاً (المُحصرات الأدرينالية)، وعموماً يتم تثبيط أو اعتكاس التأثير السمبثاوي بواسطة إحدى من الطريقتين الآتيتين: استخدام أدوية تعمل على إحصار مستقبلات ألفا أو بيتا الأدرينية، أو استخدام أدوية تثبط أو تتداخل مع وظيفة الخلايا العصبية الأدرينية، وهذه العوامل تُسمى مُحصرات الخلايا العصبية الأدرينالية.

1. مُحصرات مستقبلات ألفا الأدرينالية (Alpha-Blockers)

الأمثلة:

- **الفينوكسيبنزامين (Phenoxybenzamine):** يقوم الفينوكسيبنزامين بإحصار مستقبلات ألفا 1، وألفا 2 بشكل غير قابل للاعتكاس، ومن ثَمّ لا يمكن التغلب على هذا الإحصار بإعطاء مزيد من النور إبينفرين.

- **الفينتولامين (Phentolamine)، والتولازين (Tolazine):** تعتمد آلية العمل على الإحصار غير الاختياري والقابل للاعتكاس لمستقبلات ألفا، ويختلف هذان الدواءان بشكل أساسي في مدة عملهما، وينتج عنهما تمدّد الأوعية الدموية، ولكن يسببان انخفاضاً قليلاً في ضغط الدم في أثناء النوم على الظهر، في حين ينتج بعد ذلك انخفاض حاد في الضغط عند الوقوف؛ بسبب الإحصار السمبثاوي لمنعكس انقباض الأوعية الذي يُحدِثه الجسم تعويضاً عن انخفاض الضغط المُسبَّب بواسطة الدواء؛ مما يؤدي إلى ما يُسمى بـ (نَقْص ضَغْطِ الدَّم الاِنْتِصابِيّ)، وهنا قد يحدث منعكس تسرّع القلب؛ نتيجة إحصار مستقبلات ألفا 2 ؛ مما يزيد من إطلاق النور إبينفرين الذي ينشِّط مستقبلات بيتا 1 القلبية.

ـ **البرازوسين:** يُعدّ البرازوسين مُناهضاً نوعياً لمستقبلات ألفا 1 الأدرينالية، ويسبب تسرّعاً قلبياً أقل وطأة من ذلك الذي تسببه حاصرات ألفا غير الاختيارية.

الاستخدامات العلاجية: تُستخدم هذه الأدوية في التحكّم بنوبات ارتفاع ضغط الدم الحادة، وتخفيف التشنجات الوعائية كما في حالة مرض رينود (Raynaud's Disease)، وهو انقباض الأوعية الدموية في الأطراف.

الآثار الجانبية: نقص ضغط الدم الانتيابي؛ بسبب انعدام منعكسات انقباض الأوعية السمبثاوية المُعاوِضة، وحدوث منعكس تسرّع القلب، ولكن بشكل أقل مع البرازوسين؛ ولذلك يجب استخدام تلك الأدوية بحذر مع مرضى الشرايين التاجية، ويجب استخدام الفتولامين والتولازوسين بحذر مع مرضى القُرَح المعدية، حيث تتسبب تلك الأدوية في تنشيط القناة المعدية المعوية؛ مما يؤدي إلى الألم البطني والإسهال.

2. مُحصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية (Beta-Blockers)

تقوم هذه الأدوية بتثبيط التأثير المُحدث بواسطة الإبينفرين عبر مستقبلات بيتا الأدرينالية، وقد تم تقسيم هذه الأدوية بناءً على تأثيرها إما على مستقبلات بيتا 1، أو بيتا 2، أو كلتيهما إلى التصنيفات الآتية:

ـ **مُحصرات بيتا غير الاختيارية:** وهي التي تؤثر في كلٍّ من مستقبلات بيتا 1، وبيتا 2، ومن أمثلتها:

o **البروبرانولول**

التأثيرات الفارماكولوجية: يعمل البروبرانولول على خفض مُعدّل ضربات القلب، وكذلك انقباضية القلب؛ مما يقلل من النتاج القلبي، والنشاط القلبي، واستهلاك الأكسجين، ويخفِّض إفراز الرينين، وله خواص مضادة لاضطراب نظم القلب، ويسبب تشنج القصبات الهوائية؛ نتيجة إحصاره لمستقبلات بيتا 2، ومن ثَمّ لا يجب استخدامه لمرضى الربو، وله تأثير المخدر الموضعي نفسه.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم هذا الدواء في علاج ارتفاع ضغط الدم، والوقاية من الذبحة الصدرية؛ لأنه يقلّل النشاط القلبي واستهلاك الأكسجين، ويقي من اضطرابات نظم القلب.

الآثار الجانبية: يمكن أن يؤدي دواء (البروبرانولول) إلى فشل القلب خصوصاً في مرضى ضَعْف العضلة القلبيـة؛ نظـراً لأنه يُحصـر مستقبلات بيتا 2، فيجب أن يُستخدم بحذر مع مرضى الربو تجنباً لحدوث التشنج القصبي، كما يجب أيضاً أخذ الحيطة عند إعطائه مرضى داء السكري؛ لأنه يزيد من انخفاض سكر الدم المُحدث بالأنسولين ويمنع في الوقت نفسه من تسرّع القلب المُستحث بواسطة انخفاض سكر الدم، ويمكن أن ينتج عنه تفاعل تحسسي مثل: الطفح الجلدي، والحمى.

- o **اللابيتالول:** هو مناهض قابل للاعتكاس لمستقبلات ألفا 1، وبيتا 1، وبيتا 2؛ لذلك فإن تأثيراته الفارماكولوجية تكون شبيهة لتوليفة من البروبرانولول مع البرازوسين. ويُعد فعالاً في علاج وَرَم المُسْتَقْتِمات وهو نمو غير طبيعي لنوع معين من الخلايا العصبية الموجودة في كل أنحاء الجسم، وهي خلايا الكرومافين التي تبدأ في تكوين الأورام (C. Lheochromocytoma).
- o **أدوية أخرى مثل:** التيمولول (Timolol)، والنادولول (Nadolol)، والبيندولول (pindolol).

ـ مُحصرات بيتا الاختيارية

- o **الأتينولول، والميتوبرولول:** هما من المناهضات الاختيارية لمستقبلات بيتا1 الأدرينالية، ومن ثّم يُستخدمان لعلاج الاضطرابات القلبية في مرضى الربو.

3. مُحصرات الخلايا العصبية الأدرينالية

وهي أدوية تثبط تأثير النهايات العصبية الأدرينالية؛ لذلك فإن الإطلاق الفيزيولوجي الطبيعي للنور إبينفرين يتم منعه باستخدام تلك الأدوية.

- o **الجوانثيدين (Guanethidine)**

آلية العمل: يعمل الجوانثيديـن مـن خلال تثبيط إطـلاق الناقلات العصبية من الخلايا العصبية الأدرينالية الطرفية، ويتم امتصاص هذا الدواء بواسطة النهايات العصبية كبديل عن النور إبينفرين، ويؤدي التعاطي المفرط لهذا الدواء إلى تقليل الأثر السمبثاوي على الأعضاء كلها.

الاستخدامات العلاجيـة: يُعد عاملاً فعّالاً وطويل المفعول، وخافضاً لضغط الدم.

الآثار الجانبية: يتسبب في حدوث انخفاض ضغط الدم الانتيابي، واضطرابات الجهاز الهضمي.

- **الريسربين (Reserpine)**

آلية العمل: يقوم الريسربين بتقلل الكاتيكولامينات، حيث يثبط امتصاص النور إبينفرين داخل حويصلات تخزينه؛ مما يعرّضه للتحلل بواسطة إنزيم المونو أمين أوكسيداز.

الاستخدامات العلاجيـة: يُستخدم في معالجـة ارتفـاع ضغط الدم، ولكنـه دواء لم يَعُد يُستخدم حالياً.

الآثار الجانبية: يتسبب في التهدئة، والاكتئاب، وتقرحات المعدة، والإسهال.

4. مُثبطات التدفق السمبثاوي المركزي

- **الكلونيدين (Clonidine):** يعمل على تنشيط مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية؛ مما يقلل من انتقال النبضات العصبية إلى الخلايا العصبية الأدرينالية الطرفية. والجدير بالذكر أن هذا الدواء لا يسبب انخفاض ضغط الدم الانتيابي.
- **الألفا ـ ميثيل دوبا (Alpha-methyl Dopa):** يتم نقل هذا الدواء إلى الخلايا العصبية الأدرينالية، حيث يتحوّل إلى ألفا ـ ميثيل نور إبينفرين الذي يزيح النورإبينفرين بشكل جزئي من أماكنه، وليس له نشاط مشابه للنشاط السمبثاوي.

ثانياً: الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي الباراسمبثاوي

1. الناهضـات الباراسمبثاويـة (الكولينية)

وهي تُسمى بالمُحاكيات الباراسمبثاوية، أو المنشِّطات الكولينية، وتكون تأثيرات هذه الأدوية شبيهة بتنشيط الجهاز الباراسمبثاوي، حيث يتم تقسيمها إلى ما يأتي:

- **إسترات الكولين وتنقسم إلى:**

- **الأسيتيل كولين:** يُعد الأسيتيل كولين ناقلاً عصبياً يتم تحلله مائياً بواسطة إنزيمات الأسيتيل كولين إستراز بالخلايا العصبية، وكذلك بإنزيمات البيوتريل كولين استراز في البلازما، ويتم إفرازه مركزياً وطرفياً في مواضع المستقبلات الكولينية، ويتميز الأسيتيل كولين بخاصيتين مهمتين تجعلانه غير مناسب للاستخدام كدواء، أولهما: قِصَر مدة مفعوله، وثانيهما: كونه يتسبب في عديد من الآثار الجانبية؛ لذلك تم تطوير مشتقات أخرى منه لديها نوع من التخصص والنوعية، وتقاوم التحلل بواسطة الإنزيمات.

التأثيرات الفارماكولوجية

أولاً: التأثير على القلب والأوعية الدموية: عند إعطاء الأسيتيل كولين داخل الوريد تظهر التأثيرات الآتية: انخفاض في قوة الانقباضات القلبية، وتوسّع الأوعية الدموية، وانخفاض معدل ضربات القلب.

ثانياً: التأثير في الأجهزة الأخرى: يزيد الأسيتيل كولين من حركية القناة المعدية المعوية وإفرازاتها، وقد يصاحب ذلك: قيء، وغثيان، وآلام في البطن، ويؤدي إلى انقباض العضلات الملساء في القصبات الهوائية، والرحم، والحالبين، والمثانة، ويؤدي إلى التبول المتكرر، وينشّط الغدد اللعابية، والعرقية، والدمعية، ويعمل على انقباض العضلات الهيكلية بواسطة تنبيه المستقبلات النيكوتينية.

- **الميثاكولين، والكارباكول، والبيثانيكول**

التأثيرات الفارماكولوجية: يتشابه الميثاكولين مع الأسيتيل كولين في تأثيره ولكن تأثيره أطول، كما أن لديه بعض التخصص والنوعية تجاه المستقبلات الماسكارينية، وخاصة تلك التي توجد في القلب، وبالنسبة للبيثانيكول فهو ناهض أكثر اختيارية تجاه المستقبلات الماسكارينية في القناة المعدية المعوية والمثانة البولية، أما الكارباكول فله نشاط أعلى تجاه المستقبلات النيكوتينية، وعموماً فإن الميثاكولين يُعد مقاوماً بشكل أكبر للتحلل المائي بواسطة إنزيمات الكولين إستراز مقارنة بالأسيتيل كولين، في حين أن الكارباكول والبيثانيكول لديهما مُقاومة كلية لهذه الإنزيمات.

الاستخدامات العلاجية لإسترات الكولين: تُستخدم كعوامل قابضة لحدقة العين في معالجة الجلوكوما (الكارباكول)، وتُستخدم في معالجة الوَنَى المعوي (الوهن) التالي للجراحة، واحتباس البول (البيثانيكول)، وتُعطى قبل الوجبات عن طريق الفم.

- **القلوانيات الطبيعية المُحاكية للكولين**

ـ **البيلوكاربين:** يُعد البيلوكاربين أحد القلوانيات المُحاكية للأسيتيل كولين، ويتشابه تأثيره مع تأثير الميثاكولين، وعند أخذه موضعياً بالعين يتسبب في تضيُّق حدقة العين، ومن ثَمّ يقل الضغط داخل العين، ويُوصى به لعلاج الجلوكوما على هيئة قطرات للعين.

الآثار الجانبية للناهضات الباراسمبثاوية: زيادة حركية القناة المعدية المعوية، وتنشيط الإفرازات الغُدية.

موانع الاستخدام: يُمنع استخدام الناهضات الباراسمبثاوية لمرضى القصور التاجي، ومرضى القرح المعدية، ومرضى الربو.

- **العوامل المضادة للكولين إستراز:** وتُسمى أيضاً بمثبطات الكولين إستراز؛ لأنها تعوق تأثير إنزيم الأسيتيل كولين إستراز.

آلية العمل: تقوم هذه العوامل بتكوين معقد قابل للاعتكاس مع إنزيم الأسيتيل كولين إستراز، ومن ثَمّ تمنع تحلّل الأسيتيل كولين؛ مما يزيد من تركيزه عند مواضع المستقبلات الكولينية، وتشمل هذه العوامل: النيوستجمين، والفيزوستجمين، والبيريدوستجمين، والإدروفونيوم، وهناك عوامل أخرى مضادة للكولين إستراز، لكنها تسبب تأثيراً غير قابل للاعتكاس مثل: مركبات الفسفات العضوية.

ملحوظة مهمة: تتسبب مركبات الفسفات العضوية المُثبِّطة للكولين إستراز في تكوين جزيئات مُعقّدة مع إنزيم الكولين إستراز، بحيث لا يمكن اعتكاس هذا التأثير، ولذلك لا تُستخدم كأدوية علاجية، ولكن يقتصر استخدامها على إبادة الحشرات.

- **النيوستجمين:** يُعد النيوستجمين أحد العوامل المضادة للكولين إستراز، ويُعتبر ذا تأثير قابل للاعتكاس، وهذه المادة لا يتم امتصاصها بسهولة من القناة المعدية المعوية، ولا تصل إلى المخ إذا أُعطيت بجرعات متوسطة.

التأثيرات الفارماكولوجية: تتشابه الخواص الفارماكولوجية للنيوستجمين مع الأسيتيل كولين، ويؤثر النيوستجمين بشكل مباشر على المستقبلات النيكوتينية، إلى جانب إعاقة نشاط الأسيتيل كولين إستراز، ويعكس النيوستجمين الإحصار العضلي العصبي الناتج بواسطة الكورار (Curare) (دواء مرخٍ للعضل) مشتقاته، حيث تضم آلية عمله: تثبيط الكولين إستراز، والتأثير المباشر على المستقبلات الكولينية بالعضلات الهيكلية، وإفراز نسب كبيرة من الأسيتيل كولين من النهايات العصبية.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم في اعتكاس تأثير العوامل الحاصرة العضلية العصبية التنافسية (Neuromuscular blocking agents)، وعلاج وَنَى الأمعاء، والعِلَّوص الشَلَلِيّ (Paralytic Ileus)، وعلاج مرض الوَهَن العَضَلِيّ الوَبيل (myasthenia gravis) (الذي يتميّز بضَعْف العضلات الهيكلية).

- **الفيزوستجمين**

آلية العمل: يعمل هذا الدواء على تكوين جزيء مُعقّد غير قابل للاعتكاس مع الأسيتيل كولين إستراز؛ لمنعه من تكسير الأسيتيل كولين.

التأثيرات الفارماكولوجية: تتشابه التأثيرات الفارماكولوجية للفيزوستجمين مع تأثيرات الأسيتيل كولين، ومن هنا يستطيع الفيزوستجمين اعتكاس توسّع حدقة العين المُحدث بواسطة الأتروبين.

الاستخدامات العلاجية: يُستخدم في علاج التسمم بالأتروبين، ومعالجة الجلوكوما؛ نظراً لأنه يقلل الضغط داخل العين.

- **البيريدوستجمين :** وهو يتشابه مع النيوستجمين.

- **الإدروفونيوم:** يُستخدم الإدروفونيوم لنفس دواعي استخدام النيوستجمين التي سبق ذكرها، إضافة إلى أنه يُستخدم أيضاً في معالجة التسرّع فوق البطيني (Supraventricular tachycardia)، ويُعتبر دواءً مُفضَّلاً؛ بسبب سرعة بدء تأثيره، وقِصَر مدة التأثير تلك أيضاً.

2. المُناهضات الباراسمبثاوية:

تُعرف هذه الأدوية أيضاً بحالَّات الباراسمبثاوي (Parasympatholytics)، أو العوامل المضادة للكولين، وتُستخدم لاعتكاس تأثير الأسيتيل كولين في المستقبلات الكولينية، وتشمل:

- **الأتروبين:** وهو قلواني مُستخلص من نبات اللادونا (Atropa belladonna)، ويتنافس بشكل قابل للاعتكاس مع الأسيتيل كولين على المستقبلات الماسكارينية مركزياً وطرفياً.

التأثيرات الفارماكولوجية

التأثير على القلب: يؤدي استخدام جرعات عالية من الأتروبين إلى تسرع القلب، ولكن ليس له تأثير واضح على ضغط الدم، كما تسبب الجرعات العالية أيضاً احمراراً ملحوظاً بالجلد وفق آلية عمل غير مفهومة.

التأثير على الجهاز العصبي المركزي: تتسبب الجرعات العلاجية المناسبة في حدوث تأثير بسيط على الجهاز العصبي المركزي، ولكن الجرعات العالية قد تؤدي إلى الهلوسة، والغيبوبة.

التأثير على القناة المعدية المعوية، والقناة البولية: يعمل الأتروبين على تقلل التوتر العضلي، والحركية في المعدة، والأمعاء الدقيقة، والقولون، كما يُرخي أيضاً العضلات الملساء في القنوات المرارية، وقاع المثانة، في حين يعزز انقباضات العضلة العاصرة بالمثانة، ومن ثَمّ يعمل على احتباس البول.

التأثير على العين: يعمل الأتروبين على منع تأثير الأسيتيل كولين على العضلات الهدبية، والدائرية في البؤبؤ (حدقة العين)، ومن ثم حدوث شَلَل بالعَضَلَة الهَدَبِيَّة (cycloplegia) متبوعاً بتوسع لا فاعل لحدقة العين.

التأثير على الإفرازات: تقل بشكل كبير إفرازات الغدد العرقية، وكذلك إفرازات القصبات الهوائية، والغدد اللعابية.

التأثيـر علـى الشـعب الهوائيـة: يُحدِث توسّعاً بسيطاً في الشعب الهوائية (القصبات).

الحرائك الدوائية: يُمتص الأتروبين عند إعطائه فموياً، ويختفي من الدم بسرعة ويخرج عن طريق البول على هيئة نواتج أيضية، وجزيئات للدواء دون تغيير.

الاستخدامات العلاجية: يتم وضعه في العين؛ لتوسيع الحدقة لمساعدة الطبيب على فحص قاع العين؛ ونظراً لقدرته على تقليل الإفرازات في القناة التنفسية العلوية والسفلية، فإنه يُستخدم قبل التخدير، ويُستخدم كذلك في معالجة المغص الكلوي والمراري (مضاد للتقلصات)، كما يُعد مفيداً أيضاً في علاج قرحة المعدة، وعلاج التسمم بمضادات الكولين إستراز؛ نظراً لأنه يعاكس تأثير الأسيتيل كولين.

الآثار الجانبية: تسرّع نبضات القلب، وقد يؤدي توسّع حدقة العين إلى التحسس الضوئي، وجفاف الفم، وارتفـاع حـرارة الجسـم (خاصة لدى الأطفال)، والالتباس، والتوهان.

ملحوظة مهمة: يُستخدم الفيزوستجمين في علاج التسمم بالأتروبين.

- **السكوبالامين**

التأثيـرات الفـارماكولوجيـة: للسـكوبـالامـين تأثيـر مضـاد للماسـكارين (Anti-muscarinic effect) مثل: الأتروبين، ويتميّز بالآتي: أنه أكثر فعّالية في توسيع حدقة العين من الأتروبين، والمسبب لشلل العضلة الهدبية، كما يقلل بشكل أكبر إفرازات الشعب الهوائية، والغدد العرقية، واللعابية، ويُعـد أقـل فعّالية من الأتروبين في التأثيرات على القلب والعضلات الملساء للشعب الهوائية، والأمعاء، وللسكوبالامين فترة تأثير أقل من الأتروبين.

الاستخدامات العلاجية: يُعد دواء مقللاً للإفرازات ، وله استخدامات الأتروبين نفسه، إضافة إلى أنه عامل جيد لمعالجة الدوار؛ لذلك يُستخدم قبل التخدير.

- **الهوماتروبين (Homatropine)، واليوكاتروبين (Eucatropine):** يُعدّ الهوماتروبين عاملاً مُحصراً للمستقبلات الماسكارينية ذا تأثير سريع، ويُستخدم لتوسيع حدقة العين لفحص قاع العين، وقد يستمر توسُّع حدقة العين لمدة أربعة أيام.

- **السايكلوبنتولات (Cyclopentolate):** يتسبب السايكلوبنتولات في توسيع حدقة العين خلال 15-45 دقيقة من تعاطيه، وتعود العين لطبيعتها بعد مرور 24 ساعة.

- **التروبيكاميد:** يُعدّ التروبيكاميد عاملاً موسِّعاً لحدقة العين، لكن فترة مفعوله قصيرة، ومن ثَمّ يُستخدم في الحالات التي تحتاج إلى فترة توسيع تبدأ من نصف ساعة وتستمر من (4-6) ساعات.

- **الأدوية المضادة للكولين رباعي الأمين (Quaternary amine anticholinergic drugs):** تُعد من الأدوية التي لا تعبر الحاجز المخي الدموي بسهولة، وتُستخدم كمضادات للتقلصات (Antispasmodics). ومن أمثلتها الهيوسين (Hyoscine) مثل: البسكوبان (Buscopan).

3. الأدوية المؤثرة في العقد العصبية اللاإرادية

تتنافس هذه الأدوية مع الأسيتيل كولين على مستقبلاته في العقد العصبية في الجهاز العصبي اللاإرادي، ومن ثم تُحصَر تلك المستقبلات، ونظراً لأن هذه الأدوية ليس لها تأثير نوعي متخصص، فإنها تُحصِر العقد العصبية السمبثاوية والباراسمبثاوية في الوقت نفسه، لكنها لم تَعُد تُستخدم في المعالجة الروتينية لارتفاع ضغط الدم، ومن أمثلتها:

- **الترايميثافان** (Trimethaphan): وهو يُعدّ مُحصراً للعقد العصبية، لكن مدة تأثيره قليلة، ويُستخدم هذا العقار في خفض ضغط الدم في أثناء العمليات الجراحية، ومعالجة نَوبَات فَرْطِ الضَّغْط (Hypertensive Crisis).

الفصل الرابع

الأدوية المؤثرة في الجهاز القلبي الوعائي

هناك عديد من الأدوية التي تُستخدم لعلاج أمراض القلب المختلفة، ومن المهم معرفة فاعلية كل دواء وكيفية استخدامه بشكل صحيح، حيث تعمل هذه الأدوية على تحسين نوعية الحياة عن طريق منع الإصابة بالنوبات القلبية، والسكتات الدماغية، وتشمل أدوية القلب: الأدوية الخافضة لضغط الدم، والأدوية المعالجة لفشل القلب الاحتقاني، والأدوية المستخدمة في علاج اضطراب نظم القلب، والأدوية المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية.

أولاً: الأدوية الخافضة لضغط الدم

تشمل الأدوية التي تُستخدم لخفض ضغط الدم المرتفع ما يأتي:

1. **مُدرات البول (Diuretics) :** وهي التي تقلل ضغط الدم من خلال خفض نسبة الماء وأملاح الصوديوم في الجسم، وتقليل حجم الدم، وهذه الأدوية تنقسم إلى:
   - مركبات الثيازيد (Thiazide Diuretics).
   - مُدرات البول العروية (Loop Diuretics).
   - مُدرات البول الحافظة للبوتاسيوم (Potassium-Sparing Diuretics).
2. **الأدوية الحالّة للسمبثاوي (Sympatholytics) :** وهي التي تقلل ضغط الدم من خلال تقليل المقاوَمة الوعائية الطرفية، وتثبيط الوظيفة القلبية، وزيادة تجمّع الدم في الأوردة، وهذه الأدوية تشمل ما يأتي:
   - الأدوية المؤثرة مركزياً (Centrally Acting Drugs).
   - حاصرات العقد العصبية (Ganglionic Blockers).

- حاصرات الخلايا العصبية الأدرينالية (Adrenergic Neuron Blockers).
- حاصرات المستقبلات الأدرينالية (Adrenergic Blockers).

3. **موسّعات الأوعية ذات التأثير المباشر (Direct Vasodilators) :** وهي التي تقلل ضغط الدم من خلال إرخاء العضلات الملساء بالأوعية الدموية، وتقليل المقاوَمة الوعائية، وتنقسم إلى:
   - مُوسِّعات وعائية شريانية مباشرة.
   - مُوسِّعات وعائية شريانية ووريدية مباشرة.

4. **مثبطات الإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (Angiotensin converting enzyme inhibitors; ACE Inhibitors):** وهـــي الأدويـــة التـي تقلل ضغط الدم المرتفع من خلال تقليل المقاوَمة الوعائية الطرفية وحجم الدم.

5. **حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (Angiotensin receptor block-ers ; ARBs):** وهـي إحدى المجموعات الدوائيـة التـي تعـدّل نظام الرنين ـ أنجيوتينسن ـ ألدوستيرون، وتُستخدم بشكل رئيسي لعلاج ارتفاع ضغط الدم، واعتلال الكلية السكري (تلف الكلية نتيجة مرض السكري)، وفشل القلب الاحتقاني.

التدابير الخاصة بمعالجة ارتفاع ضغط الدم

الخيار الأول: محاولة علاج ارتفاع ضغط الدم من دون تعاطي أدوية خافضة للضغط من خلال تغيير نمط الحياة، مثل: اتباع نظام غذائي قليل الصوديوم، وخفض الوزن، والإقلاع عن التدخين، وممارسة التمارين الرياضية، والتخلص من الضغوط النفسية، وتعلُّم طريقة التعايش والتأقلم معه.

الخيار الثاني: خضوع المريض لمعالجة أحادية من الأدوية الآتية: مدرات البول، والأدوية الحالّة للسمبثاوي، وموسِّعات الأوعية مثل: حاصرات قنوات الكالسيوم، ومثبطات الإنزيم المُحول للأنجيوتنسين.

الخيار الثالث: المعالجة المشتركة بإحدى التوليفات الآتية: مُدرات البول مع حاصرات بيتا، ومدرات البول مع حاصرات بيتا وموسِّعات الأوعية الدموية، وحاصرات العقد العصبية، ومدرات البول العروية، وموسِّعات الأوعية الدموية.

1. مدرات البول (Diuretics)

تقوم مُدرات البول بتقليل مخزون الجسم من الصوديوم، حيث يُعتقد أن الصوديوم يساعد على زيادة حجم الدم والمقاوَمة الوعائية بواسطة زيادة توتر الأوعية.

الآثار الجانبية العامة لمدرات البول

انخفاض تركيز البوتاسيوم بالدم (باستثناء مُدرات البول الحافظة للبوتاسيوم)، وزيادة مستوى الجلوكوز بالدم، وأيضاً زيادة تركيز الدهون به، وفقد الرغبة الجنسية، والإسهال، والإصابة بالنقرس.

وتنقسم مدرات البول إلى:

ـ مركبات الثيازيد

الأمثلة: الكلوروثيازيد (Chlorothiazide)، والكلورثاليدون (Chlorthalidone)، والهيدروكلوروثيازيد (Hydrochlorothiazide)، والإندباميد (Indapamide)، والميتولازون (Metolazone).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

- إحداث انخفاض أولي في حجم الدم والناتج القلبي.
- بعد التعاطي المزمن لمدة (6-8) أسابيع يعود الناتج القلبي للقيمة الطبيعية، بينما تظل المقاومة الوعائية الطرفية في الانخفاض نتيجة ما يأتي: فقد الصوديوم من جدران الأوعية الدموية.
- انخفاض حساسية العضلات الملساء الوعائية تجاه النورأدرينالين.

دواعي الاستعمال

علاج الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من ارتفاع ضغط الدم الأولي (يقلل من ارتفاع ضغط الدم بمقدار (10-15) ملي متر زئبق)، وعلاج الحالات الشديدة من ارتفاع ضغط الدم بالاشتراك مع أحد الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم.

ـ مدرات البول العروية

الأمثلة: البوميتانيد (Bumetanide)، وحمض الإيثاكرينيك (Ethacrynic acid)، والفيوروسيميد (Furosemide)، والتورسيميد (Torsemide).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يعتمد التأثير الخافض لضغط الدم لمدرات البول العروية على تقليل حجم الدم، وتُعد هذه الأدوية أكثر فعّالية من مركبات الثيازيد في إدرار البول، لكنها أقل فعّالية من مركبات الثيازيد في خفض ضغط الدم.

دواعي الاستعمال

تُستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم المرتبط بانخفاض مُعدل الرشح الكبيبي، وعلاج الفشل القلبي أو تليف الكبد، حيث يكون احتباس الصوديوم شديداً، وأيضاً في علاج ارتفاع ضغط الدم بالتزامن مع تعاطي أدوية لها تأثير جانبي يحتجز الصوديوم في الجسم.

ـ مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم

الأمثلة: الأميلورايد (Amiloride)، والإبليرينون (Eplerenone)، والسبيرونولاكتون (Spironolactone)، والتريامترين (Triamterene).

مميزات مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم

لا تؤدي إلى الانخفاض الشديد لتركيز أيونات البوتاسيوم، وخاصة المرضى الذين يتعاطون الديجيتاليس، وتعمل على تعزيزات إدرار الصوديوم لمدرات البول الأخرى .

2. الأدوية الحالّة للسمبثاوي (Sympatholytics)

ـ الأدوية المؤثرة مركزياً

الأمثلة: الميثيل دوبا (Methyldopa)، والكلونيدين (Clonidine).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

الميثيل دوبا: يتحوّل الميثيل دوبا إلى ألفا ميثيل نورإبينفرين (وهو ناهض فعّال لمستقبلات ألفا 2 الأدرينالية) في الجهاز العصبي المركزي؛ مما يؤدي إلى انخفاض النشاط السمبثاوي، ويُستخدم في علاج الحالات المتوسطة والشديدة من ارتفاع ضغط الدم، ومن آثاره الجانبية: التهدئة، وقلة التركيز مع طول فترة الاستخدام، والكوابيس الليلية، والدوار.

الكلونيدين: يظهر تأثير الكلونيدين من خلال آليتين هما: التأثير المركزي: حيث يُنشِّط مستقبلات ألفا 2 الأدرينالية قبل التشابك؛ مما يعمل على تثبيط النشاط السمبثاوي، والتأثير الطرفي، حيث يقلل إفراز النورأدرينالين من الأعصاب الأدرينالية، ويمنع استجابة القلب للتنبيه الأدرينالي العصبي التالي للعقد العصبية (Postganglionic Adrenergic Nerve Stimulation)، كما أن له تأثيراً خفيفاً كموسِّع مباشر للأوعية الدموية الطرفية، ويُستخدم في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم متوسطة الشدة، والوقاية من الصداع النصفي، ومن آثاره الجانبية: جفاف الفم، والتهدئة (قلة النشاط)، وارتفاع ضغط الدم الارتدادي إذا تم توقف تعاطي الدواء فجأة، وانخفاض ضغط الدم عند الوقوف.

ـ حاصرات العقد العصبية

الأمثلة: الترايميثافان (Trimethaphan).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم للترايميثافان

يقلل الترايميثافان من التأثير السمبثاوي القابض للأوعية الدموية؛ مما يؤدي إلى تمدّد الشرايين، والأوردة، كما أن له تأثيراً مباشراً على الأوعية الدموية؛ مما يؤدي

إلى تمددّها، ويُستخدم في: علاج ارتفاع ضغط الدم الخبيث، وعلاج التورّم الرئوي الحاد؛ نتيجة فشل القلب الناجم عن ارتفاع ضغط الدم، وعلاج اعتلال الدماغ الناجم عن ارتفاع ضغط الدم.

ملحوظة مهمة

نظراً لأن حاصرات العقد العصبية تُحصِر كلاً من العقد العصبية السمبثاوية، والباراسمبثاوية (ما عدا الترايميثافان)، فقد تم استبدالها في مقررات العلاج الطويلة بالأدوية الأخرى التي لديها مزيد من النوعية والتخصص في التأثير على النشاط السمبثاوي وحده، ومن الجدير بالذكر أن حاصرات العقد العصبية المزيلة للاستقطاب لا تُستخدم كأدوية خافضة لضغط الدم؛ نظراً لأنها تنبه العقد العصبية في بادئ الأمر؛ مما يجعلها تزيد من ضغط الدم كتأثير أولي.

الآثار الجانبية العامة لحاصرات العقد العصبية

انخفاض ضغط الدم عند الوقوف، وتسرّع القلب، والإمساك، وجفاف الفم، واحتباس البول، وتوسّع حدقة العين، والعجز الجنسي.

ـ حاصرات الخلايا العصبية الأدرينالية

الأمثلة: الجوانثيدين (Guanthidine)، والريسربين (Reserpine).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

- الجوانثيدين (Guanthidine): يقوم الجوانثيدين بتثبيط إفراز النورأدرينالين الذي يتم بشكل طبيعي عندما يصل جهد الفعل (action potential) إلى نهاية الأعصاب السمبثاوية؛ مما يجعله يقلل من الناتج القلبي بواسطة بطء ضربات القلب، وارتخاء الأوردة، ومع الاستخدام المزمن يعود الناتج القلبي للحالة الطبيعية، في حين تقل المقاوَمة الوعائية الطرفية، وتشمل آثاره الجانبية: انخفاض ضغط الدم عند الوقوف، وبعد التمارين الرياضية، والإسهال، وتأخر قذف السائل المنوي.

• الريسربين (Reserpine): يقوم الريسربين بإحصار قدرة حويصلات الناقلات العصبيــة الأدرينالـيــة علــى امتصاص وتخزيــن الأَمينات حَيَوِيَّة المَنْشَأ (Biogenic amines) بواسطة التداخل مع آليات الامتصاص؛ مما يؤدي إلى نقص النورإبينفرين، والدوبامين، والسيروتونين في كلٍّ من الخلايا العصبية المركزية والطرفية وعندئذٍ يؤدي نقص الأمينات الطرفية إلى انخفاض النتاج القلبي، والمقاوَمة الوعائية الطرفية، وتشمل آثاره الجانبية: انخفاض ضغط الدم عند الوقوف، والتهدئة، والكوابيس، وضَعْف القدرات الذهنية، والإسهال، وزيادة إفراز الحمض المعدي. ويُعد استخدام حاصرات الخلايا العصبية الأدرينالية حالياً نادراً نسبياً ؛ بسبب تأثيراتها الجانبية.

ـ حاصرات المستقبلات الأدرينالية

(i) حاصرات بيتا

تقوم حاصرات بيتا بعمل انخفاض أولي في ضغط الدم من خلال تقليل النتاج القلبي، ومع الاستخدام المستمر يعود النتاج القلبي إلى قيمته الطبيعية، لكن المقاوَمة الوعائية الطرفية يتم ضبطها على قيمة أقل، ومن ثَمَّ يظل ضغط الدم منخفضاً، ومن أمثلتها : البروبرانولول (Propranolol)، والميتوبرولول (Metoprolol)، والأتينولول (Atenolol).

البروبرانولول

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يضاد البروبرانولول تأثير الكاتيكولامينات في المستقبلات الأدرينالية بيتا 1، وبيتا 2، كمـا يُثبط تنبيـه إفراز الرينين بواسطة الكاتيكولامينات (حيث يتواسط هذا الإفراز بواسطة مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية)، ومن ثَمَّ يتم تثبيط نظام الرينين ـ أنجيوتنسين ـ ألدوستيرون.

دواعي الاستخدام

يُستخدم في علاج حالات ارتفاع ضغط الدم الخفيفة إلى المتوسطة، والوقاية من منعكس تسرّع القلب الذي ينتج غالباً عن المعالجة بواسطة موسِّعات الأوعية ذات التأثير المباشر في حالة ارتفاع ضغط الدم الشديد.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن آثاره الجانبية : زيادة تركيز الدهون الثلاثية بالبلازما، وانخفاض البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL)، والعصبية، والكوابيس، وانخفاض النشاط الذهني، وزيادة شدة الذبحة الصدرية، والربو، وقصور الأوعية الطرفية، وداء السكري.

الميتوبرولول والأتينولول

يُعد الميتوبرولول، والأتينولول من حاصرات مستقبلات بيتا 1 الأدرينالية، لذلك لهما تأثيرات جانبية أقل من البروبرانولول، ويُستخدمان لعلاج ارتفاع ضغط الدم في المرضى الذين يعانون الربو، وداء السكري، وأمراض الأوعية الطرفية.

(ii) حاصرات ألفا

الأمثلة: البرازوسين (Prazosin).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يقوم البرازوسين بأداء معظم التأثير الخافض لضغط الدم من خلال إحصار مستقبلات ألفا 1 في الشرايين والأوردة، كما أن له تأثيراً مُرخياً للعضلات الملساء الوعائية.

دواعي الاستخدام

يُستخدم لمعالجة الحالات الشديدة مثل: ارتفاع ضغط الدم بالاشتراك مع الأدوية الأخرى الخافضة لضغط الدم.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن آثاره الجانبية : انخفاض ضغط الدم عند الوقوف، وتسرّع القلب (يتم ملاحظة هذه الأعراض مع الجرعة الأولى)، والذبحة الصدرية، واحتباس السوائل، والدوخة، والصداع، واضطرابات الجهاز الهضمي، وتغيُّم الرؤية، وجفاف الفم.

(iii) الحاصرات المختلطة

الأمثلة: اللابيتالول (Labetalol).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يقوم اللابيتالول بإحصار كلٍّ من مستقبلات ألفا، ومستقبلات بيتا الأدرينالية، لكن إحصار مستقبلات بيتا بشكل غير نوعي هو التأثير السائد، كما يقلل من المقاومة الوعائية الجهازية من دون إحداث تغيّر واضح في مُعدّل ضربات القلب، أو النتاج القلبي، ويعمل على تقليل نشاط الرينين.

دواعي الاستخدام

يُستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم الناتج عن وَرَم القَواتِم الذي ينشأ من خلايا أليفة للكروم في الغدة الكظرية (Pheochromocytoma)، ويُستخدم أيضاً في حالات الطوارئ الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم.

الآثار الجانبية والسُّمية

له تأثير جانبي شبيه بالتأثير الجانبي لحاصرات بيتا غير النوعية.

3. موسِّعات الأوعية ذات التأثير المباشر (Direct Vasodilators)

موسِّعات الشرايين

الأمثلة: ناهضات قنوات البوتاسيوم (Potassium Channel Agonists) مثل: الهيدرالازين (Hydralazine)، والمينوكسيديل (Minoxidil)، والديازوكسيد (Diazoxide)، وحاصرات قنوات الكالسيوم (Calcium Channel Blockers): مثل الفيراباميل (Verapamil)، والنيفيديبين (Nifedipine).

أولاً: ناهضات قنوات البوتاسيوم

ـ الهيدرالازين والمينوكسيديل

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يعمل كلا الدواءين على إرخاء العضلات الملساء بالشرايين، ومن ثَمَّ تقل المقاوَمة الوعائية الجهازية.

دواعي الاستخدام: يُستخدم لعلاج ارتفاع ضغط الدم للمرضى الخارجيين.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن آثاره الجانبية : ازدياد معدل ضربات القلب، وحجم الضربة (أي: حجم الدم المتدفّق من القلب إلى الشريان الأورطي خلال ضربة واحدة)؛ نتيجة الاستجابات التعويضية المتواسطة بمستقبلات الضغط، والجهاز العصبي السمبثاوي، وأيضاً الرينين والألدوستيرون؛ مما يؤدي إلى زيادة النتاج القلبي، والتروية الدموية الكلوية، وتسرّع القلب، والخفقان، والذبحة الصدرية، والصداع، والغثيان، والتعرّق، والاحمرار.

ـ الديازوكسيد

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يُعد الديازوكسيد موسِّعاً شريانياً طويل الأمد، وذا فعّالية عالية.

دواعي الاستخدام: يُستخدم في معالجة حالات الطوارىء الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن آثاره الجانبية : انخفاض ضغط الدم الشديد مع تسرّع القلب، وزيادة النتاج القلبي، وارتفاع سكر الدم؛ نتيجة تثبيط إفراز الأنسولين، واحتباس الماء والأملاح.

ثانياً: حاصرات قنوات الكالسيوم

الأمثلة: الفيراباميل (Verapamil)، والنيفيديبين (Nifedipine).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يُستخدم لتثبيط تدفق الكالسيوم داخل العضلات الملساء الشريانية؛ مما يؤدي إلى توسّع الشرايين الطرفية.

دواعي الاستخدام

يُستخدم في علاج الحالات الخفيفة أو المتوسطة من ارتفاع ضغط الدم، والذبحة الصدرية، وتشنّج الشريان التاجي.

الآثار الجانبية والسُّمية: ومن آثاره الجانبية : تسرّع خفيف للقلب، وزيادة النتاج القلبي.

ـ موسِّعات الشرايين والأوردة

الأمثلة: صوديوم نيتروبروسايد (Sodium Nitroprusside).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يقوم الصوديوم نيتروبروسايد بتوسيع كلٍّ من الأوعية الشريانية والوريدية؛ مما يؤدي إلى خفض المقاوَمة الوعائية الطرفية.

دواعي الاستخدام

يُستخدم في علاج حالات الطوارىء الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم، وحالات فشل القلب الشديدة.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن آثاره الجانبية: الغثيان، والقيء، والتعرّق، والخفقان، والصداع، كما قد يؤدي

الاستخدام المُطول إلى تراكم السيانيد؛ مما يسبب الحماض الأيضي، واضطراب نظم القلب، وهبوط ضغط الدم الشديد، والوفاة، أو الثيوثيانات؛ مما يؤدي إلى الضعف، والذهان، وتشنج العضلات، والاختلاجات، ويمكن تجنب الأثرين الجانبيين من خلال تعاطي علاج وقائي مثل: ثيوسلفات الصوديوم (Sodium Thiosulfate)، أو الهيدروكسي كوبالامين (Hydroxycobalamin).

4. مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (Angiotensin converting enzyme inhibitors; ACE Inhibitors).

الأمثلة: الكابتوبريل (Captopril)، والإينالابريل (Enalapril).

آلية عمل التأثير الخافض لضغط الدم

يقوم كلٌّ من الكابتوبريل، والإينالابريل بتثبيط الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين، ومن ثَمَّ يتم تثبيط أداء نظام الرينين - أنجيوتنسين - ألدوستيرون، كما يُنبه الدواءان نظام الكاليكرين - كينين (Kallikrein-Kinin System)، والبراديكينين (Bradykinin)؛ الذي له تأثير فعّال لتوسيع للأوعية، إضافة إلى ذلك يُسبب تأثيرهما المثبط للإنزيم المحول للأنجيوتنسين زيادة مُعدّل الرَّشح الكبيبي.

دواعي الاستخدام

تُستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم الشديد أو المقاوِم للعلاج، وعلاج مرضى ارتفاع ضغط الدم المصابين بداء السكري، وعلاج القصور الكلوي من خلال زيادة معدل الرشح الكبيبي.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن آثاره الجانبية: حدوث البيلة البروتينية، ونقص العدلات (نوع من الخلايا البيضاء)، أو نقص كريات الدم الشاملة، والطفح الكلوي، والحمى المرتبطة بالدواء، وضَعْف حاسة التذوق، والكحة الجافة.

5. حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين Angiotensin receptor II) blockers ; ARBs)

تساعد حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II في إرخاء الأوردة والشرايين؛ مما يقلل من ارتفاع ضغط الدم، ويسهّل من عملية ضخ القلب للدم، وتضمن الأمثلة على حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ما يأتي: الأزيلسارتان (Azilsartan)، والكانديسارتان (candesartan)، والإبروسارتان (Eprosartan)، واللوسارتان (Losartan)، والفالسارتان (Valsartan).

آلية العمل

إحصار مستقبلات (AT1)، ومن ثَمَّ يؤدي ذلك إلى تمدّد الأوعية الدموية، وتقليل إفراز الفازوبريسين، والألدوستيرون.

الآثار الجانبية والسُّمية

ومن الآثار الجانبية : الدوخة، والصداع، أو فرط بوتاسيوم الدم، وانخفاض ضغط الدم الانتصابي، والطفح الجلدي، والإسهال، وعسر الهضم، ووظائف الكبد غير الطبيعية، وتشنجات العضلات ، وآلام العضلات ، وآلام الظهر ، والأرق ، وانخفاض مستويات الهيموجلوبين، والاختلال الكلوي، والتهاب البلعوم، و/ أو احتقان الأنف.

ثانياً: الأدوية المُعالِجة لفشل القلب الاحتقاني

يكون الهدف الرئيسي من معالجة فشل القلب الاحتقاني متمثلاً في: زيادة انقباضية القلب (Positive inotropic effect)، ومعالجة التأثيرات السلبية الجانبية المُلازمة لفشل القلب من التورّم، وزيادة احتباس السوائل وغيرها، وتضم الأدوية المستخدمة ما يأتي:

1. الجليوكوزيدات القلبية للديجيتاليس (Digitalis Cardiac Glycosides).
2. أدوية أخرى مؤثرة في انقباضية عضلة القلب (Inotropic effect) مثل: مثبطات إنزيم الفسفودايستراز (Phosphodiesterase Inhibitors)، وناهضات مستقبلات بيتا 1 النوعية.

3. أدوية ليس لها تأثير في انقباضية عضلة القلب مثل: موسِّعات الأوعية الدموية، ومُدرات البول، ومثبطات الإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين.

(1) الجليكوزيدات القلبية للديجيتاليس

يُعتبر الديجيتاليس (الديجتيال) نباتاً طبياً، حيث يتم استخلاص الجلوكوزيدات القلبية منه، مثل: الديجوكسين (Digoxin)، والديجيتوكسين (Digitoxin)، ووابين (Ouabain)، وتتكون الجليكوزيدات القلبية من: جزء سكري(Glycon Part) وهو المسؤول عن خواص الحركية الدوائية، وجزء غير سكري (Aglycon Part) وهو المسؤول عن تأثير الدواء على الجسم، ويتكون هذا الجزء من نواة ستيرويدية (Steroidal Nucleus)، وحلقة لاكتون (Lactone Ring)، وبمجرد امتصاص الجليكوزيدات القلبية في الدورة الجهازية فإنها تتوزّع بشكل واسع النطاق في أنسجة الجسم، وتوجد أعلى التركيزات في عضلة القلب، والكلى، والكبد، والجدير بالذكر أن عقار وابين لم يَعُد يُستخدم سريرياً.

آلية العمل

تقوم الجليكوزيدات القلبية بتثبيط إنزيم (Na+/K+ ATPase) الذي يرتبط بمضخة الصوديوم؛ مما يعمل على زيادة تركيز أيونات الصوديوم داخل الخلايا، وهو ما يقلل من النقل الطبيعي لأيونات الكالسيوم Ca+ خارج الخلية، ومن ثم تؤدي التركيزات المتزايدة لأيونات الكالسيوم داخل الخلية إلى زيادة قوة انقباض عضلة القلب، كما تعمل الجليكوزيدات القلبية على تسهيل دخول الكالسيوم داخل الخلية بواسطة قنوات الكالسيوم ذات الجهد (Voltage-Gated Calcium Channels)، وتزيد من إطلاق الكالسيوم المُخزَّن من الشبكة السيتوبلازمية العضلية (Sarcoplasmic Reticulum).

التأثيرات الفارماكولوجية

أولاً: التأثير على القلب، ويشمل ما يأتي:

(i) **التأثير في انقباضية القلب:** تزيد الجليكوزيدات القلبية من قوة انقباض القلب من خلال التأثير المباشر على عضلته؛ بسبب زيادة مستويات أيونات الكالسيوم داخل الخلية، ويتميز هذا التأثير بما يأتي:

- زيادة النتاج القلبي من دون زيادة استهلاك الأكسجين.
- تحسُّن الدورة الجهازية.
- انخفاض حجم القلب المتضخم.

(ii) التأثير على مُعدّل ضربات القلب: تعمل الجليكوزيدات القلبية على تقليل مُعدّل ضربات القلب من خلال ما يأتي:

- التأثير في العصب الحائر (Vagal effect): يزداد نشاط العصب الحائر؛ نتيجة في ازدياد تحسّس القلب تجاه التنبيه حائر المنشأ، والتنبيه المباشر لمركز العصب الحائر في النخاع المستطيل، وحدوث مُنعكس تنبيه مركز العصب الحائر الناتج عن تحسس مستقبلات الضغط السباتية (Carotid Baroreceptors)؛ نتيجة تحسُّن الدورة الجهازية.
- تأثيرات أخرى خارج نطاق العصب الحائر(Extra-Vagal effects)؛ مثل: الإبطاء المباشر للعقدة الجيبية الأذينية (S.A. Node)، وتأخر التوصيل الكهربي الأذيني البطيني، وإطالة فترة التمنُّع بالعقدة الأذينية البطينية (A.V. Node).

(iii) التأثير في مخطط كهربية القلب من خلال ما يأتي:

- إطالة فاصل PR ؛ نتيجة خفض التوصيل الكهربي الأذيني البطيني.
- تقصير فاصل QT بسبب انخفاض مدة الانقباض البطيني.
- تقليل المقطع ST.

ثانياً: التأثير المُدر للبول

يتم رصد التأثير المدر للبول الناتج عن الجليكوزيدات القلبية فقط في حالة فشل القلب الاحتقاني، وهذا التأثير يكون ناتجاً عن:

- زيادة النتاج القلبي؛ مما يؤدي إلى زيادة التروية الدموية الكلوية، وكذلك زيادة معدل الرشح الكبيبي.
- إعادة مستويات الألدوستيرون إلى حالتها الطبيعية عند تحسُّن النتاج القلبي؛ مما يؤدي إلى إزالة احتباس الماء والصوديوم، ومن ثَمَّ يتم التخلص من التورّم.

• التركيب الستيرويدي للجليكوزيدات القلبية؛ مما يجعلها تتنافس مع الألدوستيرون على مستقبلاته، ومن ثم يزداد مُعدّل التخلّص من الماء والصوديوم.

ثالثاً: التأثير في حجم الدم

تقلل الجليكوزيدات القلبية من حجم الدم من خلال تحسين الدورة الجهازية، والتأثير المدر للبول.

رابعاً: التأثير في الجهاز العصبي المركزي

تعمل الجليكوزيدات القلبية على تنبيه مركز العصب الحائر (Vagal Center)، والمركز المُحَرِّك للأَوعِيَة (Vasomotor Center)، ومنطقة انطلاق المستقبل الكيميائي (Chemoreceptor Trigger Zone)؛ مما يؤدي إلى الغثيان والقيء في الجرعات السامة (Toxic Dose).

خامساً: التأثير في القناة المعدية المعوية

قد تسبب الجليكوزيدات القلبية غثياناً، وقيئاً عند ازدياد تركيز الدواء في البلازما.

سُمية جليكوزيدات الديجيتاليس القلبية

أسباب السُّمية

• تمتلك جليكوزيدات الديجيتاليس القلبية مؤشراً علاجياً ضئيلاً جداً (Very Low Therapeutic Index)، حيث إن حوالي 60 % من الجرعة السامة يكون مطلوباً من أجل الحصول على الخواص العلاجية.

• تتصف جليكوزيدات الديجيتاليس القلبية بأنها بطيئة الإخراج من الجسم، وشديدة الارتباط ببروتينات البلازما، ومن ثَمّ فإن الجرعات المتتالية يمكن أن تتراكم، وتصل إلى الحد السام.

أعراض السُّمية

- التأثير في القناة المعدية المعوية مثل: حدوث القيء، وأعراض التهيّج الموضعي مثل: الإسهال، وألم البطن.
- التأثير في القلب مثل: إحصار القلب جزئياً أو كلياً، وبطء القلب، واضطراب نظم القلب.
- التأثير في الجهاز العصبي المركزي مثل: حدوث الصداع، والتوعك، وألم الأعصاب، والهلوسة، واصفرار الرؤية، والهذيان.

معالجة السُّمية

- التوقف عن تعاطي الدواء.
- تعاطي كلوريد البوتاسيوم؛ لمنع عودة اضطراب نظم القلب، حيث تتنافس أيونات البوتاسيوم K^+ مع الجليكوزيدات القلبية على إنزيم Na^+/K^+ ATPase.
- تعاطي الأدوية الرابطة للكالسيوم (Calcium Chelating Agents) مثل: الإديتات ثنائي الصوديوم (Disodium Edetate).
- تعاطي الأدوية المعالجة لاضطراب نظم القلب مثل : حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية، والفينيتوين، والليدوكايين.
- تعاطي الأتروبين للسيطرة على بطء القلب، أو الإحصار الجزئي الأذيني البطيني.

التداخلات الدوائية

- تتداخل جليكوزيدات الديجيتاليس القلبية مع مدرات البول؛ لأنها تقلل من بوتاسيوم الدم (باستثناء مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم)، وكذلك مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، وحاصرات قنوات الكالسيوم.
- يزيح الكينيدين (Quinidine) الديجوكسين من مواضع ارتباطه بالأنسجة، ويقلل من مُعدّل التصفية الكلوية للأخير.

- يتعارض تعاطي الجليكوزيدات القلبية مع زيادة تركيز أيونات الكالسيوم بالمصل كما في حالات الإصابة بفرط نشاط الغدة المجاورة للدرقية.
- تزيد المحاكيات السمبثاوية (وخاصة ناهضات بيتا الأدرينالية) من دخول أيونات الكالسيوم داخل العضلة القلبية؛ مما يتداخل مع تعاطي الجليكوزيدات القلبية.

دواعـي اسـتخدام الجليكوزيدات القلبيـة، تُسـتخدم الجليكوزيدات القلبية في الحالات الآتية:

- في حالة فشل القلب الاحتقاني.
- في حالة الرجفان الأذيني(Atrial Fibrillation) (وهو تسرّع القلب الشديد (400-600) ضربة/الدقيقة في الأذين).
- في حالة الرفرفة الأذينية (Atrial Flutter) (وهي تسارع قلبي أقل شدة، أي: حوالي (250-400) ضربة/ الدقيقة في الأذين).
- فـي حالة عــدم انتظام دقات القلب الأذيني الانتيابي (Paroxysmal Atrial Tachycardia)، والانتيابي يبين أن عدم انتظام ضربات القلب يبدأ وينتهي فجأة.

(2) الأدوية الأخرى المؤثرة في انقباضية عضلة القلب

1. مثبطات إنزيم الفسفودايستراز

الأمثلة: البيريدينات الثنائيــة (Bipyridine) مثــل: الأمرينـون (Amrinone)، والميلرينون (Milrinone).

آلية العمل: تُعد البيريدينات الثنائية عوامل نوعية مثبطة لإنزيم الفسفودايستراز الموجود في العضلة القلبية، والمسؤول عن تعطيل (cAMP)، و(cGMP) المسؤولين عن انقباضية القلب بواسطة زيادة امتصاص أيونات الكالسيوم Ca^{+} بواسطة العضلة القلبية، إضافة إلى ذلك فإنها تعمل على تمدّد الأوعية الدموية.

الآثار الجانبيــة: حدوث الغثيــان، والقيء، وقلــة الصفيحات الدموية، وتغيّر مستويات إنزيمات الكبد.

الاستخدامات: نظراً للآثار الجانبية السلبية للبيريدينات الثنائية يتم اقتصار استخدامها على العلاج قصير الأمد لمعالجة فشل القلب الاحتقاني.

2. ناهضات مستقبلات بيتا 1 النوعية

الأمثلة: الدوبيوتامين (Dobutamine)

آلية العمل: يعمل الدوبيوتامين على تنشيط مستقبلات بيتا 1 الأدرينالية في القلب؛ مما يؤدي إلى زيادة النتاج القلبي.

التأثيرات الجانبية: تسرّع القلب، وزيادة استهلاك الأكسجين بواسطة العضلة القلبية.

(3) الأدويــة غير المؤثرة في انقباضية عضلة القلب

1. موسِّعات الأوعية الدموية

الأمثلة: الهيدرالازين (Hydralazine)، والمينوكسيديل (Minoxidil).

آلية العمل: تعمل موسِّعات الأوعية على تقليل المقاوَمة الوعائية؛ مما يؤدي إلى تقليل جهد التحميل القلبي اللاحق (Cardiac Afterload)، وتحسين الدورة الدموية الطرفية.

2. مدرات البول

الأمثلة: مركبات الثيازيد (وهي يمكن أن تُؤخذ بالاشتراك مع الأميلورايد؛ للتغلب على حدوث انخفاض تركيز البوتاسيوم في الدم)، والفيوروسيميد مع الحرص على تعاطي مكملات البوتاسيوم +K.

آلية العمل: تقليل حجم الدم؛ مما يؤدي إلى تقليل جهد التحميل المسبق القلبي (Cardiac Preload)، وتقليل حجم القلب المتضخم، وتحسين كفاءة عمل القلب كمِضَخة، وتخفيف التورّم.

3. مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين

الأمثلة: كابتوبريل (Captopril).

آلية العمل: تقليل المقاوَمة الطرفية، ومن ثَمَّ تقليل جهد التحميل القلبي اللاحق.

تدابير معالجة فشل القلب الاحتقاني

تشمل تدابير معالجة فشل القلب الاحتقاني ما يأتي: تقليل المجهود القلبي من خلال: تقليل نشاط القلب، وخفض الوزن، ومعالجة ارتفاع ضغط الدم، وتقليل التورّم ونسبة الصوديوم بالدم من خلال إدرار البول، وتحسين انقباضية القلب بإعطاء جليكوزيدات الديجيتاليس، وموسِّعات الأوعية الدموية.

ثالثاً: الأدوية المستخدمة في علاج اضطراب نظم القلب

يتم تعريف اضطراب نظم القلب بأنه حالة مرضية تتميّز بوجود اضطراب في نظم القلب عن النظم الطبيعي المألوف، وتنتج جميع اضطرابات نظم القلب إما عن حدوث اضطرابات في تكوين النبضة، أو حدوث اضطراب في توصيلها، وتهدف معالجة اضطرابات نظم القلب إلى:

- تقليل نشاط البؤرة/البؤر المنتبذة المسببة لاضطراب النظم.
- تصحيح خلل التوصيل الكهربي بالقلب.
- تقليل التوصيلية والاستثارة القلبية، وزيادة فترة التمنُّع إلى حد كبير في الأنسجة المُزال الاستقطاب الكهربي منها.

ويتحقق ذلك من خلال ما يأتي:

- إحصار قنوات الصوديوم (أدوية المجموعة (I)).
- إحصار التأثير السمبثاوي في القلب (أدوية المجموعة (II)).
- إطالة فترة التمنُّع (أدوية المجموعة (III)).
- إحصار قنوات الكالسيوم (أدوية المجموعة (IV)).

جدول يوضح الأدوية المستخدمة في علاج اضطراب نظم القلب بحسب آلية عملها

آلية العمل.	المجموعة (I) حاصرات قنوات الصوديوم.	المجموعة (II) حاصرات مستقبلات بيتا.	المجموعة (III) مُطيلات فترة التمنُّع.	المجموعة (IV) حاصرات قنوات الكالسيوم.
الأمثلة	• المجموعة I (A): الكينيدين (Quinidine)، والبروكايناميد (Procainamide). • المجموعة I (B): الليدوكايين (Lidocaine)، والفينيتوين (Phenytoin). • المجموعة I (C): الفليكينيد (Flecainide)، والإنكينايد (Encainide).	• البروبرانولول. • الأتينولول. • النادولول.	• الأميودارون (Amiodarone). • البريتيليوم (Bretylium).	• الفيراباميل (Verapamil). • الدلتيازيم (Diltiazem).

الكينيدين (المجموعة IA)

آلية العمل: ينتج تأثير الكينيدين في القلب بواسطة آليتين منفصلتين هما:

• التأثير المباشر في الخلايا القلبية من خلال:

ـ إحصار قنوات الصوديوم المنشّطة، مما يثبط مُعدّل نظم القلب، وخاصة من البؤر المنتبذة، وكذلك توصيلية القلب واستثارته، وخاصة في النسيج المُزال استقطابه.

- إحصار قنوات البوتاسيوم؛ مما يطيل مدة جهد الفعل (Action Potential)، والذي يتضح من خلال استطالة فاصل QT على مخطط كهربية القلب.

- التأثير غير المباشر: وهو تأثير مضاد للكولين (تأثير مشابه للأتروبين)؛ مما يزيد من توصيلة العقدة الأذينية البطينية؛ نظراً لأن تلك العقدة تخضع بشكل طبيعي لتأثير العصب الحائر، ويتم التغلب على تلك المشكلة بواسطة التعاطي المسبق لجليكوزيدات الديجيتاليس التي تعاكس تأثيرات العقدة الأذينية البطينية الناجمة عن تعاطي الكينيدين، وتمنع المعدل المرتفع للضربات البطينية.

التأثيرات الفارماكولوجية

التأثير في القلب: تقليل الاستثارة القلبية، وتثبيط البؤر المنتبذة، وتقليل التوصيل الكهربي بالقلب، وتقليل انقباضية القلب، وتثبيط العقدة الجيبية الأذينية، وزيادة فترة التمنُّع.

التأثيرات خارج القلبية: تمدّد الأوعية الدموية؛ بسبب تأثيره المُحصِر لمستقبلات ألفا الأدرينالية، ويُعد دواء مضاداً للملاريا، وله خواص خافضة للحرارة.

التأثير في مخطط كهربية القلب: يعمل على إطالة فاصل PR، وفاصل QT، ومعقد QRS.

الآثار الجانبية والسُّمية: إحصار العقدة الأذينية البطينية، وتسرّع القلب البطيني، والإسهال، والغثيان، والقيء، وزيادة مستويات الديجوكسين في البلازما، ومن ثَمَّ تزيد سمية الأخير.

دواعي الاستعمال: يُستخدم في علاج الرجفان الأذيني، والرفرفة الأذينية، والرجفان الأذيني الانتيابي، وتسرّع القلب الأذيني الانتيابي، وتسرّع القلب البطيني الانتيابي غير المرتبط بإحصار القلب.

البروكايناميد (المجموعة IIA)

آلية العمل: تُعد آلية عمل البروكايناميد هي نفسها آلية عمل الكينيدين، مع الاختلاف في الآتي:

- تأثير البروكايناميد المضاد للمسكارين أقل.
- البروكايناميد أكثر فعّالية في إحصار قنوات الصوديوم في الخلايا المُزال استقطابها.
- للبروكايناميد تأثير مُحصِر للعقد العصبية، ومن ثَمّ يقلل من انقباضية عضلة القلب بشكل أكثر فعّالية.

التأثيرات الفارماكولوجية

التأثير على القلب: له تأثير الكينيدين نفسه مع الاختلاف في الآتي:

- انقباضية القلب يتم تثبيطها بشكل أقل، ومن ثَمّ لا يقل النتاج القلبي.
- للبروكايناميد تأثير تثبيطي أقل على العصب الحائر.

التأثيرات خارج القلبية

- خفض ضغط الدم؛ بسبب تمدّد الأوعية.
- له تأثير كتأثير المخدر الموضعي.
- يؤثر في الجهاز العصبي المركزي؛ مما قد يؤدي إلى الالتباس والهلوسة.

دواعي الاستخدام: يُستخدم في حالة اضطرابات نظم البطينين بما فيها الانقباضات البطينية الزائدة، وتسرّع القلب البطيني.

الآثار الجانبية والسُّمية: الإسهال، والغثيان، والقيء، وانخفاض ضغط الدم، وانخفاض الأداء الذهني، والذهان، وحدوث الهلاوس.

الأميودارون (المجموعة III)

على الرغم من شدة فعّالية عقار الأميودارون في علاج اضطرابات نظم القلب، إلا أن سميته الشديدة قد أدت إلى تقليل استخدامه.

آلية العمل: إطالة جهد الفعل من خلال إحصار قنوات البوتاسيوم، وإحصار قنوات الكالسيوم (لكن تأثيره ضعيف)، وتثبيط مستقبلات بيتا الأدرينالية بشكل غير تنافسي، وإحصار قنوات الصوديوم.

التأثيرات الفارماكولوجية

التأثير على القلب: إبطاء التوصيل الأذيني البطيني، وإطالة فترة QT، وأيضاً إطالة مدة QRS، وزيادة فترة التمنُّع، وله تأثير مضاد للذبحة الصدرية.

التأثيرات خارج القلبية: تمدّد الأوعية الدموية الطرفية.

دواعي الاستخدام: يُستخدم في علاج اضطرابات نظم القلب البطينية، وفوق البطينية (Supra-Ventricular Arrhythmias) في البالغين والأطفال، والرجفان الأذيني الانتيابي، وتسرّع القلب الأذيني.

الآثار الجانبية والسُّمية: ومن آثاره الجانبية : بطء القلب المصحوب بالأعراض، والإحصار القلبي، والفشل القلبي، وهناك آثار جانبية تحدث خارج القلب مثل: الاضطرابات البصرية بسبب تراكم الدواء في القرنية، وتصبّغ الجلد باللون الرمادي المزرق؛ بسبب ترسّب الدواء في الجلد، والتهاب الجلد عند التعرّض للضوء، واضطرابات وظائف الغدة الدرقية (سواء زيادة النشاط الدرقي، أو نقصه)، والتهاب الرئة، وحدوث الوفاة نتيجة التليف الرئوي، ونخر الخلايا الكبدية، والإمساك، وحدوث الارتعاش، والصداع، والتنميل.

تدابير حالات اضطراب نظم القلب: عند علاج اضطرابات نظم القلب يجب أن يُوضع في الحسبان ثلاثة أمور هي:

- إزالة أو تصحيح العامل المؤدي لاضطراب نظم القلب الناتج عن فشل القلب، والإقفار، والتسمم بالديجوكسين، وتعاطي منشطات مستقبلات بيتا الأدرينالية، والإحصار الأذيني البطيني، والتسمم الدرقي، وانخفاض بوتاسيوم الدم.
- تقييم فعّالية الأدوية المضادة لاضطرابات نظم القلب: يتم اختيار الأدوية المضادة لاضطراب نظم القلب لكل مريض بشكل فردي اعتماداً على: فعّاليتها، ومدى حدوث الآثار الجانبية مع المعالجة طويلة الأمد.

- تحديد تركيز الدواء بالبلازما: نظراً لأن عديداً من الأدوية المضادة لاضطراب نظم القلب لها مؤشر علاجي ضيّق جداً، فمن المهم تعيين مستوى الدواء بالبلازما؛ للحفاظ على سلامة المريض.

رابعاً: الأدويـة المسـتخدمة فـي عـلاج الذبحـة الصدريـة (Angina Pectoris)

تُعد الذبحة الصدرية الشكوى الأكثر شيوعاً من بين أمراض القلب الإقفارية، وتنتج بسبب عدم التوازن بين إمداد الأكسجين، واحتياجات القلب منه، ومن الأسباب المؤدية إلى نقص إمداد ما يأتي :

- انخفاض التروية الدموية؛ بسبب تشنج الشريان التاجي، أو تضيقه؛ بسبب مرض تصلب الشرايين.
- انخفاض مُعدّل تدفّق الدم المؤكسج؛ نتيجة فقر الدم، أو التدخين، أو انخفاض ضغط الدم؛ مما يقلل من مُعدّل التروية التاجية.
- ازدياد الحاجة إلى الأكسجين بسبب زيادة النتاج القلبي (مثلاً: في أثناء ممارسة الرياضة)، أو حدوث بعض الأمراض مثل: التسمم الدرقي، أو ارتفاع ضغط الدم.

أعراض الذبحة الصدرية

تتراوح أعراض الذبحة الصدرية ما بين آلام خفيفة إلى آلام مُبرِّحة بالصدر وتمتد إلى الرقبة، والكتف، والذراع، وفم المعدة، وأحياناً يشعر المريض بالألم فقط في الأذرع من دون وجود أيّ آلام بمنطقة الصدر.

أمثلة على الأدوية المستخدمة في علاج الذبحة الصدرية

تهدف خطة العلاج إلى تقليل المقاوَمة الوعائية أو تقليل النتاج القلبي، أو كليهما. وتشمل الأدوية المستخدمة لعلاج الذبحة الصدرية:

- مُوسِّعات الأوعية الدموية (مثل : مركبات النترات، والنيتريتات (Nitrates and Nitrites)، والدايبيريدامول (Dipyridamole).
- حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية.
- حاصرات قنوات الكالسيوم.

أولاً: موسِّعات الأوعية الدموية

1. مركبات النترات والنيتريتات (Nitrates and Nitrites)

يتم تصنيف مركبات النترات والنيتريتات على حسب طول مدة عملها إلى: عوامل سريعة المفعول تُستخدم في معالجة هجمات الذبحة الصدرية، وعوامل طويلة المفعول تُستخدم للوقاية من هجمات الذبحة الصدرية.

آلية العمل: تعتمد آلية عمل مركبات النترات والنيتريتات على إطلاق أيون النيتريت (NO_2^-) الذي يخضع فيما بعد للأيض، ويتحوّل إلى أكسيد النيريك (NO) في العضلات الملساء بالأوعية الدموية، حيث يتفاعل مع مستقبلات النترات التي تسبب إرخاء العضلات الملساء الوعائية بواسطة تثبيط إدخال أيونات الكالسيوم داخل الخلية، ومن ثم تتمدد الأوردة والشرايين، وعندئذٍ يقل جهد التحميل المسبق، وبشكل أقل جهد التحميل اللاحق.

التأثيرات الفارماكولوجية

التأثير في العضلات الملساء الوعائية: تعمل مركبات النترات والنيتريتات على توسيع الشرايين والأوردة الكبرى والصغرى؛ مما يؤدي إلى خفض كلٍّ من جهد التحميل البطيني المسبق، والضغط الوعائي الرئوي، وحجم القلب، والنتاج القلبي، وضغط الدم.

التأثير في العضلات الملساء بالأعضاء الأخرى

ومن تأثير مركبات النترات والنيتريتات في العضلات الملساء الأخر ما يأتي:

- إرخاء العضلات الملساء بالقصبات الهوائية.
- إرخاء العضلات الملساء بالقناة المعدية المعوية والنظام المراري.
- إرخاء العضلات الملساء بالقناة البولية التناسلية.

تأثيرات أخرى مثل: إحداث مُنعَكس زيادة مُعدّل التنفس بواسطة تنبيه المستقبلات الكيميائية السّباتية (Carotid Chemoreceptors)، والتفاعل مع الهيموجلوبين وتكوين الميثيموجلوبين (Methemoglobin).

الآثار الجانبية والسُّمية: ومن آثارها الجانبية ما يأتي : الصداع، وتسرّع القلب، وانخفاض ضغط الدم عند الوقوف، وتكوين الميثهيموجلوبين، والتفاعلات التحسسية، وزيادة الضغط داخل العين، وزيادة احتمالية الإصابة بالجلوكوما، وانخفاض استجابة الجسم للدواء مع تكرار الاستخدام.

دواعي الاستخدام: تُستخدم هذه المركبات في معالجة الذبحة الصدرية الشديدة والمتكررة التي تحدث عند الراحة.

2. الدايبريدامول

هو موسِّع للشرايين التاجية، ولا ينتمي لمركبات النترات، ويُعد دواء فعّالاً في المعالجة الوقائية طويلة الأمد لبعض مرضى الذبحة الصدرية.

آلية العمل: يعمل على تثبيط امتصاص الأدينوزين في الخلايا القلبية (وهو مركب يعمل على زيادة تمدّد الأوعية الدموية التاجية)، ويؤدي إلى تثبيط إنزيم الأدينوزين أميناز (Adenosine Deaminase) المسؤول عن تحلل الأدينوزين؛ مما يتسبب في زيادة تركيز الأخير في الأوعية التاجية الضيقة، يُثبط تراصّ، والتصاق الصفيحات الدموية، ومن ثَمّ تقليل تكوُّن التجلطات الدموية.

الآثار الجانبية والسُّمية: ومن آثاره الجانبية حدوث القيء، والغثيان، والإسهال، والصداع، والدوخة.

موانع الاستخدام: لا يُستخدم مع مرضى الذبحة الصدرية الذين لديهم تشنّج بالشريان التاجي، وكذلك في أثناء هجمات الذبحة الصدرية.

ثانياً: حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية

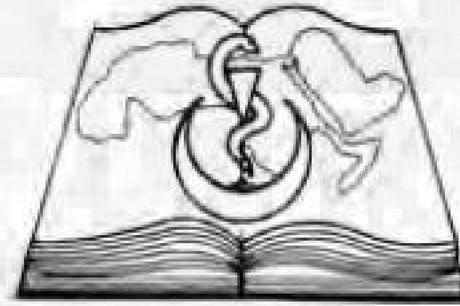
تتمحور الفائدة من استخدام حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية في خفض حاجة القلب إلى الأكسجين سواء عند الراحة، أو في أثناء بذل المجهود، وذلك من خلال خفض مُعدّل ضربات القلب، وانقباضية القلب، وضغط الدم.

ثالثا: حاصرات قنوات الكالسيوم

الأمثلة: الفيراباميل، والدلتيازيم، والنيفيديبين.

آلية العمل كعوامل مضادة للذبحة الصدرية: تعمل حاصرات قنوات الكالسيوم على إحصار قنوات الكالسيوم؛ مما يؤدي إلى تثبيط تدفّق أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلايا القلبية، ومن ثم تقل انقباضية القلب، ومن هنا يقل احتياج القلب للأكسجين، وتثبيط دخول أيونات الكالسيوم إلى العضلات الملساء الشريانية، ومن ثَمّ تتمدّد الشرايين التاجية، ويزيد التدفق الدموي بها.

الآثار الجانبية والسُّمية: ومن آثاره الجانبية: تثبيط القلب، وبطء ضربات القلب، والإحصار الأذيني البطيني، والاحمرار، والتورّم، والدوار، والقيء، والغثيان، والإمساك.



الفصل الخامس

الأدوية التلقائية
(البروستاجلاندين - الهيستامين - السيروتونين)

تنتمي البروستاجلاندينات، والهيستامين، والسيروتونين إلى مجموعة من المركبات تُسمى "الأدوية التلقائية" أو (Autacoids)، وهذه المجموعة غير المتجانسة من المركبات تختلف اختلافاً كبيراً في التركيب والنشاط الفارماكولوجي، كما أن جميعها تشترك في أنها تتكون في الأنسجة التي هي بنفسها تؤثر فيها، ومن ثَمّ فإن دور هذه المركبات يُعد بمثابة هرمونات موضعية ، (لاحظ أن كلمة (Autacoid) مشتقة من الكلمة اللاتينية (Autos) التي تعني (نفس)، والكلمة (Akos) التي تعني (عاملاً دوائياً أو علاجياً)، وتختلف الأدوية الذاتية عن الهرمونات أيضاً في أنها يتم إنتاجها بواسطة أنسجة متعددة بدلاً من غدة معينة داخلية الإفراز).

أولاً: البروستاجلاندينات

تُعد البروستاجلاندينات مشتقات لأحماض دهنية غير مُشبّعة تؤثر في الأنسجة التي يتم تخليقها فيها، وتخضع للأيض بسرعة ثم تتحوّل إلى منتجات غير فعّالة في مواضع التأثير.

الاستخدامات العلاجية للبروستاجلاندينات

يحفز التعاطي الجهازي للبروستاجلاندينات سلسلة من التأثيرات المتعددة؛ مما يحد من الفائدة العلاجية لهذه العوامل، ولكن عموماً تشمل الاستخدامات العلاجية ـ على الرغم أنها محدودة ـ ما يأتي:

- **الإجهاض:** يتم استخدام عديد من البروستاجلاندينات الطبيعية مثل: الدينوبروست (Dinoprost)، والدينوبروستون (Dinoprostone)، والكاربوبروست (Carboprost)؛ لتحفيز عملية الإجهاض، والجدير بالذكر أن إضافة الميزوبروستول إلى الميثوتريكسات كمعالجة مشتركة تكون فعّالة جداً في إنهاء الحمل في الثلث الأول منه.

- **القرح المعدية:** يُعد الميزوبروستول (Misoprostol) نظيراً اصطناعياً للبروستاجلاندين E1، ويُستخدم لتثبيط إفراز الحمض المعدي والببسين في المعدة، كما يعزِّز مقاوَمة الغشاء المخاطي، ويُستخدم الميزوبروستول بشكل خاص في مرضى القرح المعدية الذين يتعاطون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية بشكل مزمن.

- **ضَعْف الانتصاب:** يتم حقن الألبروستاديل (Alprostadil) في الجسم الكهفي (Corpus cavernosum) في العضو الذكري؛ لمعالجة بعض أنواع ضَعْف الانتصاب، ويعمل هذا الدواء على زيادة تدفّق الدم الشرياني الوارد بواسطة التمدّد الوعائي، في حين يقلل من التدفق الدموي الوريدي الصادر بواسطة إرخاء العضلات الملساء بالجسم الكهفي؛ مما يعوق تصفية الأوردة من الدم.

الآثار الجانبية: من آثاره الجانبية حدوث الألم في موضع الحقن، والانتصاب المطول.

ثانياً: الهيستامين

يُعتبر الهيستامين عاملاً كيميائياً يتواسط عديداً من الاستجابات الخلوية بما فيها: التفاعلات التحسسية، والتفاعلات الالتهابية، وإفراز الحمض المعدي، ويعمل أيضاً كناقل عصبي في أجزاء من المخ، لا يُستخدم الهيستامين في حد ذاته في التطبيقات والعلاجات السريرية، لكن العوامل التي تتداخل مع عمله (مضادات الهيستامين) لها تطبيقات علاجية متعددة.

آلية عمل الهيستامين

يعمل الهيستامين على إحداث تأثيره من خلال ارتباطه بنوعين من المستقبلات هي H1، و H2، اللتان توجدان على سطح الخلايا، وتتواسط بعض التأثيرات الفارماكولوجية للهيستامين بواسطة هذين النوعين من المستقبلات، في حين أن بعضها الآخر يتواسط بنوع واحد فقط على سبيل المثال: تُعد المستقبلات H1 مهمة في انقباض العضلات الملساء، وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، ويعزز الهيستامين تمدّد الأوعية الدموية من خلال جعل بطانة الأوعية الدموية تنتج أكسيد النيتريك، وهذه الإشارة الكيميائية تنتشر في العضلات الملساء بالأوعية، حيث تحفز إنتاج (cGMP)؛ مما يؤدي إلى تمدّد الأوعية.

وأما المستقبل H2 فينبه إفراز الحمض المعدي، ويقوم كلا المستقبلين بإحداث تأثيراتهما بواسطة مسارات مختلفة، فعلى سبيل المثال: ارتباط الناهض بمستقبل H1 يحفز نشاط مسار فُسْفاتِيديل إينُوزِيتُول (Polyphosphatidylinositol) داخل الخلايا، أما تنبيه مستقبلات H2 فيحفز إنتاج (cAMP) بواسطة الأدينيليل سيكلاز (Adenylyl cyclase) .

مناهضات المستقبلات H1

لا تؤثر مناهضات مستقبلات H1 في تكوين وإفراز الهيستامين، ولكن بدلاً عن ذلك تقوم بشكل تنافسي بإحصار الاستجابة المتواسطة بالمستقبلات في النسيج المستهدف، وتنقسم مناهضات المستقبلات H1 إلى مناهضات الجيل الأول، ومناهضات الجيل الثاني، لكن تظل مناهضات الجيل الثاني لها أفضلية؛ لأنها لا تخترق الحاجز الدموي الدماغي، ومن ثَمّ لها آثار جانبية قليلة على الجهاز العصبي المركزي، وسمية قليلة عن الأدوية الأخرى.

التأثيرات الفارماكولوجية لمناهضات مستقبلات H1

تُعاكس مضادات مستقبلات H1 تأثيرات الهيستامين كلها عدا التأثيرات المتواسطة بمستقبلات H2 فقط، ولكن معظم حاصرات H1 لها تأثيرات

إضافيـة لا علاقة لها بتأثيرها علـى مستقبلات H1، وهذا يعكس احتمالية ارتباط مناهضـات H1 بالمسـتقبلات الكولينيـة، والأدريناليـة، ومسـتقبلات السيروتونين، كما أن لبعـض مناهضـات H1 تأثيـر المخـدر الموضعي مثل: الدايفينهيدرامين (Diphenhydramine).

الاستخدامات العلاجية

- **علاج الحساسية:** تُعد حاصرات H1 مفيدة في علاج الحساسية الناتجة عن تفاعل المستضدات مع الجلوبولين المناعي E بالخلايا البدينة، على سبيل المثال: تُعد مضادات الهيستامين أدوية مفضَّلة في السيطرة على أعراض التهاب الأنف التحسسي، والشرى، نظراً لأن الهيستامين هو الوسيط الرئيسي لهذه الأعراض، لكن تكون حاصرات H1 غير فعّالة في علاج الربو القصبي بمفردها؛ لأن الهيستامين في تلك الحالة هو واحد ضمن عدة وسائط كيميائية مسؤولة عن المرض.
- **عـلاج دوار الحـركة، والغثيـان:** تُسـتخـدم بعـض حـاصـرات H1 مثـل: الدايفيـنـهيـدرامـين (Diphenhydramine)، والـدايمينـهيدريـنات (Dimenhydrinate)، والمكليـزيـن (Meclizine) مـع مضادات المسكارين مثل: السكوبولامـين (Scopolamine) فـي الوقاية من أعراض دوار الحركة والغثيان أو علاجهما؛ فمضادات الهيستامين تمنع أو تقلل الغثيان، والقيء، والدوار المتواسط بمنطقة حث المستقبل الكيميائي (Chemoreceptor trig-ger zone)، والنظام الدهليزي (Vestibular System)، ويبدو أن التأثيرات المضادة للقيء الناجمة عن تعاطي تلك الأدوية تكون مستقلة عن التأثير المضاد للمسكارين، والتأثيرات الأخرى.
- **تحفيز النوم:** يكون لدى بعض مضادات الهيستامين مثل: الدايفينهيدرامين تأثير مهدئ قوي؛ لذلك تُستخدم في علاج الأرق.

حاصرات مستقبلات H2

لدى حاصرات H2 ميل ضعيف جداً (إن وُجد أصلاً) لمسـتقبلات H1، لكنها تمنع تأثير الهيستامين على مستقبلات H2، ومن هنا يُعد الاستخدام السريري

الرئيسي لها هو تثبيط إفراز الحمض المعدي لمعالجة قرح المعدة والإثنا عشري، وذلك من خلال تقليل التركيزات داخل الخلوية لـ cAMP؛ مما يعمل على تثبيط إفراز الحمض المعدي.

ثالثاً: السيروتونين (5 ـ هيدروكسي التريبتامين)

يُعد السيروتونين (5-Hydroxytreptamine) بمثابة المادة البدائية لتكوين الميلاتونين. ويتم تصنيعه من حمض التربتوفان الأميني، ويعمل على عدة أنواع من المستقبلات، ويسبب 5-HT انقباضاً في الشرايين والأوردة الكلوية، والحشوية، والسحائية والرئوية، مع توسع الأوعية الدموية للعضلات الهيكلية والشرايين التاجية والشعيرات الدموية بالجلد، كما أن له تأثيراً مباشراً ضعيفاً على عضلة القلب، ويحفز العضلات الملساء، خاصة في الأمعاء (Ino-chronotropic)، ويوجد السيروتونين بوفرة في الجهاز العصبي المركزي ، ويعمل بمثابة ناقل عصبي، وقد تكون اضطرابات السيروتونين مسؤولة عن اضطرابات النوم، والمزاج، والسلوك الجنسي، والنشاط الحركي، وإدراك الألم، والصداع النصفي، وتنظيم درجة الحرارة، والتحكم في الغدد الصماء، والاضطرابات النفسية، والنشاط خارج الهرمي.

ناهضات السيروتونين (Serotonin Agonists)

- **السوماتريبتان (Sumatriptan):** هو ناهض انتقائي لمستقبلات السيروتونين، ويُعد فعالاً للغاية في علاج الحالات الحادة من نوبات الصداع النصفي، ولكنه لا يفيد في الوقاية منه، ويخفف هذا الدواء أيضاً الغثيان والقيء ولكن قد يتكرر الصداع؛ مما يستلزم تكرار العلاج، ويُعطى السوماتريبتان عن طريق الفم، أو تحت الجلد.

- **البسبيرون (Buspirone):** هو ناهض آخر للسيروتونين، ويُعد عاملاً فعّالاً في معالجة القلق.

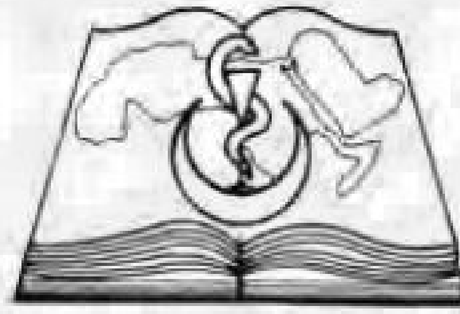
مُناهضات السيروتونين (Serotonin Antagonists):

- **الميثيسرجيد (Methysergide:):** يمنع عمل السيروتونين في مجموعة متنوعة من العضلات الملساء، كما أن لديه تأثيراً مباشراً ضعيفاً قابضاً للأوعية الدموية، إضافة إلى ذلك فإنه يُعد عاملاً وقائياً فعّالاً ضد الصداع النصفي، لكن ليس له أي تأثير في علاج النوبات الحادة منه.

- **السيبروهيبتادين (Cyproheptadine):** هو مضاد فعّال للسيروتونين وبدرجة أقل للهيستامين والأستيل كولين، ويقوم هذا الدواء بتحفيز الشهية ربما من خلال العمل مباشرة على الوطاء، ويمكن أن يمنع إفراز الهيدروكورتيزون، وإنتاج الألدوستيرون، ويُستخدم بشكل أساسي لتخفيف الحكة المصاحبة لاضطرابات الجلد مثل: التهاب الجلد التحسسي.

- **الأوندانسيترون (Ondansetron):** هو مضاد نوعي لمستقبلات السيروتونين (5-HT3). ويُعطى عن طريق الفم أو الوريد، وهو مفيد في علاج الغثيان والقيء المرتبطين بالعلاج السام للخلايا (العلاج الكيميائي للسرطان). وتشمل الآثار الجانبية: الصداع، والإمساك، وردود الفعل التحسسية.

- **البروكلوربيرازين (Prochlorperazine) والهالوبيريدول (haloperidol):** لهما نشاط مضاد للسيروتونين.



الفصل السادس

الأدوية المؤثرة في الجهاز العصبي المركزي

هناك أدوية عديدة تؤثر في الجهاز العصبي سواء بشكل مباشر أو غير مباشر، ومن هذه الأدوية ما يأتي: الأدوية المضادة للاكتئاب، والأدوية المستخدمة في التخدير العام، وأدوية التخدير الموضعي، والمهدئات، والمنومات، والأدوية المضادة للاختلاجات (الصرع)، والأدوية المضادة لمرض باركنسون (الشلل الرعاش)، والأدوية المضادة للذهان، والمسكّنات الأفيونية، ومنشطات الجهاز العصبي المركزي.

(i) الأدوية المضادة للاكتئاب

تشمل الأدوية المضادة للاكتئاب ما يأتي:

1. **مثبطات المونو أمين أكسيداز:** وهي تعمل من خلال تثبيط إنزيم المونو أمين أكسيداز؛ مما يؤدي إلى تراكم النورأدرينالين في التشابكات العصبية، مثل: الفينلزين (Phenelzine)، والترانيلسيبرومين (Tranylcypromine).
2. **مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات:** وهي تقوم بتثبيط إعادة امتصاص النورأدرينالين، والسيرتونين، وتزيد من الأمينات الأحادية في التشابكات العصبية، وتخضع لتأثير المرور الأول مثل: الإيميبرامين (Imipramine)، والكلوميبرامين (Clomipramine)، والأميتربتيلين (Amitriptyline)، ومن آثارها الجانبية: حدوث التأثيرات المضادة للكولين، والسُّمية الشديدة في الجرعات العالية، وانخفاض ضغط الدم عند الوقوف.
3. **مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين والنورإبينفرين (SNRIs):** مثل: الفينلافاكسين (Venlafaxine)، والدولوكسيتين (Duloxetine)، وهي فئة من الأدوية الفعّالة في علاج الاكتئاب، كما تُستخدم أحياناً لعلاج حالات أخرى، مثل: اضطرابات القلق، والألم المزمن (على المدى الطويل)، وخاصة آلام الأعصاب.

4. **مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الاختيارية:** مثل: الفلوكسيتين (Flouxetine)، والسيتالوبرام (Citalopram)، حيث تعمل على تثبيط إعادة امتصاص السيروتونين، ولها آثار جانبية منخفضة مقارنة بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.

5. **مضادات الاكتئاب غير النمطية:** مثل: الميانسرين (Mianserin)، والبوبروبيون (Bupropion)، والترازودون (Trazodone)، والمرتازابين (Mirtazapine) .

ملحوظة: يجب الامتناع عن تعاطي المحاكيات السمبثاوية، أو تناول الجبن المحتوي على مادة التيرامين (Tyramine)؛ حتى لا يُصاب المريض بأزمة فرط ضغط الدم (Hypertensive Crisis)

(ii) الأدوية المستخدمة في التخدير العام

يتضمن التخدير العام: التغيرات الفيزيولوجية المتمثلة في فقد الاستجابة للمنبهات المؤلمة (بشكل قابل للاعتكاس)، وفقد الوعي، وكذلك المنعكسات الحركية، واللاإرادية. ويرتبط فقد الوعي بتثبيط التشكُّل الشبكي (وهو شبكة واسعة من الخلايا العصبية تمتد من جذع المخ إلى الوطاء)، ويتم تعاطي أدوية التخدير العام بواسطة الاستنشاق، أو الحقن داخل الوريد.

أدوية الاستنشاق المستخدمة في التخدير العام

- **الهالوثان:** هو عامل فعّال شديد الذوبان في الدهن، لكنه قد يسبب اضطراب نظم القلب، ويمكن أن يؤدي إلى تلف الكبد مع تكرار الاستخدام.

- **أكسيد النيتروز:** هو غاز عديم اللون والرائحة، ذو تأثير تخديري سريع، كما أنه مسكن قوي للألم، لكن فعاليته أقل نسبياً، ومن ثَمّ يجب أن يُؤخذ بالاشتراك مع أدوية التخدير الأخرى، وليس له آثار جانبية خطيرة.

- **الإنفلوران:** يشبه الهالوثان في تأثيره، ويخضع للأيض بشكل ضعيف في الكبد، ومن ثَمّ يُعد قليل السمية الكبدية مقارنة بالهالوثان، كما أن له تأثيراً أسرع من الأخير، وغير عُرضة للتراكم في دهون الجسم إذا ما قُورن بالهالوثان. لكنه قد يؤدي إلى نوبات من الصرع في أثناء مرحلة تحريض التخدير، وبعد الإفاقة.

- **الإيثر ثنائي الإيثيل:** هو مخدر له تأثير مسكن للآلام، ومُرخٍ للعضلات، ويسبب تهيجاً في القناة التنفسية، وقيئاً وغثياناً بعد الجراحة، لكنهُ من الأدوية التي لم تَعُد تُستخدم حالياً.

الأدوية الوريدية المستخدمة في التخدير العام

تعد الأدوية الوريدية المستخدمة في التخدير العام ذات تأثير سريع مقارنة بأدوية الاستنشاق، فهي تؤدي إلى فقد الوعي في غضون 20 ثانية من التعاطي (أي: بمجرد وصول الدواء من موضع الحقن إلى المخ)، وتُستخدم هذه الأدوية لتحريض التخدير متبوعةً بأحد أدوية الاستنشاق التخديرية، وتشمل: الثيوبنتال (Thiopental)، والإتوميدات (Etomidate)، والبروبوفول (Propofol)، والكيتامين (Ketamine)، والبنزوديازيبينات قصيرة المفعول، مثل الميدازولام (Midazolam)، والناهضات الأفيونية.

- **الثيوبنتال:** هو أحد مركبات الباربيتيورات، وله قابلية كبيرة للذوبان في الدهن وسريع المفعول، ويخضع للاستقلاب في الكبد متحولاً إلى بنتوباربيتون (Pentobarbitone)، وهو مستقلب نشط، ومن أعراضه الجانبية الخطيرة: تثبيط الجهاز القلبي الوعائي.
- **الإتوميدات:** يخضع للأيض بسرعة، ويمكن أن تكون هناك خطورة لتثبيط الجهاز القلبي الوعائي، لكنه أقل وطأة مقارنة بالثيوبنتال، ومن آثاره الجانبية: أنه يعمل على تثبيط قشر الكظر، ويرتبط بالوفيات في المرضى ذوي الحالات الحرجة.
- **الكيتامين:** له تأثير مخدر بشكل أبطأ من الثيوبنتال، لكنه يتميّز بأنه يسبب انخفاضاً بالوعي وانفصال الشخص عن العالم الخارجي، حيث يفقد القدرة على الحركة والذاكرة من دون أن يسبب فقداً كاملاً للوعي، والجدير بالذكر أنه يسبب الهلوسة في أثناء الإفاقة، وعسر (تعكّر) المزاج.
- **البنزوديازيبينات:** وتشمل الديازيبام، واللورازيبام، والميدازولام وغيرها، وتُستخدم في التخدير العام، وعند مقارنتها بمركبات الباربيتيورات الوريدية، نجد أنها تؤثر في الجهاز العصبي المركزي ببطء، وتُطيل فترة الإفاقة التالية للتخدير، لكنها ترتبط بمعدل أكبر لفقد الذاكرة للأحداث التي تلي تعاطيها؛ لذلك تُستخدم كدواء مهدئ قبل التخدير، وفي أثناء الجراحة.

- **أفيونية المفعول:** يمكن استخدام أفيونية المفعول في التخدير العام خصوصاً المرضى الخاضعين لجراحات القلب (يُستخدم الفنتانيل بشكل شائع لهذا الغرض).

ملحوظة

الأدوية السابقة للتخدير: هي أدوية تُستخدم قبل تعاطي الأدوية المخدرة، وتكمن فائدتها في جعل التخدير أكثر أماناً وراحة للمريض، وتشمل الأدوية الأكثر استخداماً في هذا الإطار: المسكنات أفيونية المفعول، ومركبات الباربيتيورات، والمضادات الكولينية، ومضادات القيء، والجلوكوكورتيكويدات.

(iii) أدوية التخدير الموضعي

يتم التخدير الموضعي باستخدام أدوية تكون إما إسترات (مثل: البروكايين، والديبوكائين، والبنزوكايين،...إلخ)، أو أميدات (مثل: الليدوكائين، والبريلوكائين، والبوبيفاكايين،...إلخ)، وعادة ما يتم تعطيل عمل المركبات المحتوية على الإستر في البلازما، والأنسجة بواسطة إنزيمات الإستراز غير النوعية، ويتم استخدام التخدير الموضعي في الجراحات البسيطة، وطب الأسنان، وجراحة البطن، والولادة من دون ألم (يُستخدم الليدوكائين بشكل شائع في التخدير الشوكي، والتَخْدير فَوق الجافِيَة Epidural anesthesia)، وترجع الآثار غير المرغوب فيها إلى دخول المخدرات الموضعية في الدورة الدموية الجهازية وتشمل: التأثير في الجهاز العصبي المركزي (مثل: حدوث الهياج، والالتباس، وتثبيط التنفس، والتشنج)، والتأثير في الجهاز القلبي الوعائي (مثل: حدوث تثبيط لعضلة القلب، وانخفاض ضغط الدم)، وتفاعلات فرط الحساسية العرضية.

(iv) المهدِّئات والمنوِّمات

- **المهدِّئات:** هي الأدوية التي تعالج الاستثارة والقلق من دون التسبب في النوم.
- **المنومات:** هي الأدوية التي تحفز النوم و/ أو تحافظ عليه.

ويُعد العقار المنوِّم أكثر تثبيطاً للجهاز العصبي المركزي من العقار المهدئ. كما يمكن لبعض الأدوية المهدئة أن تعمل كمنومة إذا أُعطيت بجرعات عالية، ويوضح الجدول الآتي أمثلة على المهدئات والمنومات :

المهدئات والمنومات	الباربيتيورات	البنزوديازيبينات
• الزولبيديم (Zolpidem). • هيدرات الكلورال (Chloral Hydrate). • البوسبيرون (Buspirone).	• قصيرة المفعول جداً: الثيوبنتال (Thiopental). • قصيرة المفعول: السيكوباربيتال (Secobarbital). • طويلة المفعول: الفينوباربيتال (Phenobarbital).	• قصيرة المفعول: الترايازولام (Triazolam)، واللورازيبام (Lorazepam)، والديازيبام (Diazepam). • متوسطة المفعول: البرازولام (Alprazolam). • طويلة المفعول: الفلورازيبام (Flurazepam).

البنزوديازيبينات

يتم امتصاصها بشكل جيد بعد التعاطي الفموي، وترتبط بقوة ببروتينات البلازما، وعلى الرغم من ذلك تتراكم بشكل تدريجي في دهون الجسم؛ لأنها مركبات شديدة الذوبان في الدهن، ويتم تعطيل هذه المركبات في الكبد، وتخرج من الجسم عن طريق البول، وتنقسم وفق مدة التأثير إلى مركبات ذات مفعول قصير، ومتوسط، وطويل كما تم توضيحه في الجدول السابق.

آلية العمل: ترتبط بموضع تنظيمي على مستقبلات حمض الجاما أمينو بيوتريك GABA، ومن ثم تعزز التأثير التثبيطي لحمض الجاما أمينو بيوتريك GABA.

التأثيرات في الجهاز العصبي المركزي: تقليل حدة القلق، والتهدئة، وتحفيز النوم، وتقليل التوتر، والتناسق العضلي الحركي، ولها تأثير مضاد للاختلاجات.

الاستخدامات السريرية: تُستخدم في معالجة القلق، والأرق، كما تُستخدم كدواء قبل الجراحة، ومعالجة أعراض انسحاب الكحول، وعلاج التشنج العضلي المزمن، وتُعد أدوية مضادة للاختلاجات.

الآثار الجانبية

- حدوث تأثير سام ناتج عن فرط الجرعة الحاد؛ مما يؤدي إلى النوم العميق.
- في الجرعات العلاجية، قد يعاني المريض الالتباس، وفقد الذاكرة، والدوار، وضَعْف التناسق العضلي الحركي.
- التعوّد الفيزيائي وتحمُّل الدواء، حيث إن التوقف المفاجئ عن البنزوديازيبينات بعد أسابيع، أو أشهر من استخدامها يؤدي إلى تفاقم أعراض القلق.

مركبات الباربيتيورات

هي مثبطات غير اختيارية للجهاز العصبي المركزي، حيث يتراوح تأثيرها من التهدئة وتقليل القلق إلى فقد الوعي والوفاة؛ نتيجة فشل التنفس، والنظام القلبي الوعائي، وتعمل مركبات الباربيتيورات من خلال تدعيم نشاط حمض الجاما أمينو بيوتريك GABA ، ولكن بشكل أقل نوعية من البنزوديازيبينات، وتُعد هذه المركبات من الأدوية المحرِّضة لإنزيمات الكبد المكروسومية؛ لذلك قد تتداخل مع أيض الأدوية الأخرى التي قد يتعاطاها المريض بالتزامن معها، ويحدث التعود وتحمُّل الدواء بشكل أكبر في هذه المركبات عن البنزوديازيبينات.

(v) الأدوية المضادة للاختلاجات (الصرع)

يُعرف الصَّرَع بأنه اضطراب في الجهاز العصبي المركزي، حيث يُصبِح فيه نشاط الدما غ غير طبيعيّ، مُسبِّباً حدوث نوبات أو فعل سلوكيات غير طبيعية، والشعور بأحاسيس غير عادية، وأحياناً فقدان الوعي، وتشمل الأعراض: الارتباك المؤقت، ونوبات من التحديق، واهتزازات في الذراعين والساقين حيث لا يمكن السيطرة عليها، وفقدان الوعي أو الإدراك، والأعراض النفسية مثل: الخوف، أو القلق، أو وهم سبق الرؤية (D éjà Vu).

وتعمل الأدوية المضادة للاختلاجات على منع ابتداء الإشارات الكهربية غير الطبيعية بالمخ، أو منع انتشارها في المناطق المخية المجاورة، حيث إن الطريقة التي تتحكم بها مضادات الاختلاج في النبضات العصبية ليست مفهومة تماماً، ولكن

يُعتقد أنها ناتجة عن عملها على النواقل العصبية مثل: (GABA)، أو العمل على مستقبلات مثل: الجلوتامات، أو عن طريق تغيير القنوات الكهربائية في الخلية العصبية، ومن بين الأدوية الرئيسية المستخدمة في علاج النوبات الصرعية: الفينتوين، والكاربامازيبين، والفالبروات، والإيثوسوكسيميد، والفينوباربيتال، والجابابنتين، واللاموتريجين، والبنزوديازيبينات.

- **الفينتوين:** يُستخدم على نطاق واسع في علاج الصرع، حيث إنه فعّال ضد الأشكال المختلفة من النوبات الصرعية الجزئية والمعممة، لكنه ليس فعّالاً في علاج نوبات الغياب الصرعية، ويتم امتصاصه فموياً، ويخضع للأيض الكبدي، كما أنه يُعد من محرِّضات الإنزيمات الكبدية الكروسومية؛ مما يزيد من معدل أيض الأدوية الأخرى التي قد تُعطى بالتزامن معه، وتشمل آثاره الجانبية: التهدئة، والالتباس، والطفح الجلدي، والأنيميا، وازدواج الرؤية، ورأرأة العين، وفرط تنسّج اللثة.

- **الكاربامازيبين:** هو مركب مشتق من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، ويتشابه تأثيره الفارماكولوجي مع الفينتوين، وعلى الرغم من ذلك يُعد أكثر فاعلية في علاج النوبات الجزئية، ويُستخدم لعلاج ألم العصب الثالث (Trigeminal Neuralgia)، ومرض الهوس الاكتئابي (Maniac-Depressive Illness)، وهو يُعد محرضاً قوياً للإنزيمات الكبدية الأيضية، ومن ثَمّ يسرّع من أيض الفينتوين، والوارفارين، وحبوب منع الحمل الفموية إذا أُعطيت بالتزامن معه، ويسبب الكاربامازيبين: التهدئة، والاضطرابات العقلية، واحتباس الماء في الجسم.

- **الفالبروات:** يختلف كيميائياً عن الأدوية الأخرى المضادة للصرع، وآلية عمله غير معروفة، ويُستخدم في علاج نوبات الصرع الكبيرة والصغيرة، والنوبات الجزئية، والنوبات الرمعية العضلية، وله آثار جانبية قليلة نسبياً ولا يسبب التهدئة، لكنه سام للكبد.

- **الإيثوكسيميد:** له آثار جانبية قليلة، ويُستخدم في علاج نوبات الغياب (هي نوبات صرعية مصحوبة بعلامات تدل على فقدان الوعي).

- **الفينوباربيتال:** يتم امتصاصه بعد التعاطي الفموي، ويتوزع بسرعة في الجسم، ويتم تعزيز إخراجه عبر الكلى بواسطة زيادة حموضة البول، ويُعد الفينوباربيتال من محرضات إنزيمات الكبد المكروسومية، ومن ثَمَّ يسرّع أيض

الأدوية المتزامنة، وتُعد الاستخدامات السريرية للفينوباربيتال متشابهة مع استخدامات الفينتوين، والعرض الجانبي الأكثر شيوعاً له هو التهدئة.

- **البنزوديازيبينات:** مثل: الكلونازيبام والأدوية ذات الصلة، وتُعد التهدئة الأثر الجانبي الأكثر شيوعاً لهذه المركبات، وكذلك متلازمة الانسحاب التي تؤدي إلى تفاقم النوبات عند التوقّف عن تناول الدواء.
- **الجابابنتين:** هو نظير لحمض الجاما أمينوبيوتريك، ولا يرتبط ببروتينات البلازما، ويخرج من الجسم كما هو من خلال البول، ومن ثَمّ ليست له تداخلات دوائية تُذكر.
- **اللاموتريجين:** من الأدوية المضادة للصرع التي تعمل من خلال تثبيط إفراز الأسبارتات، والجلوتامات، وإحصار قنوات الصوديوم، وتخضع للأيض الكبدي.

(vi) الأدوية المضادة لمرض باركنسون (الشلل الرعاش)

يُعد مرض باركنسون (أو ما يُسمى بالشلل الرعاش) اضطراباً مترقياً يصيب الجهاز العصبي، ويؤثر في الحركة، وتظهر أعراضه تدريجياً، وفي بعض الأحيان تبدأ برعشة قد لا تُلاحظ في يد واحدة، ثم يتفاقم الأمر بمرور الوقت، ومن بين علامات وأعراض ذلك المرض ما يأتي: الرُّعاش (أي: ارتعاش، وارتجاف الأطراف)، وتباطُؤ الحركة، وتيبّس العضلات، والعجز عن اتخاذ وضعيات مختلفة للجسم، وعدم اتزان الوقفة، وفقدان الحركات التلقائية بما في ذلك رَمش العين، أو الابتسام، أو أرجحة الأذرع عند المشي، ويرجع السبب في ذلك إلى فقد، أو تلف الخلايا العصبية التي تنتج الناقل العصبي في المخ المُسمَّى بالدوبامين؛ مما يؤدي إلى انخفاض مستوياته، وخلل التوازن بين التأثير الكوليني والتأثير الدوباميني في العقد القاعدية المخية، ومن ثَمّ يضطرب نشاط المخ، الأمر الذي يؤدي بدوره إلى خلل الحركة، إضافةً إلى أعراض مرض باركنسون الأخرى، وتشمل الأدوية المضادة لمرض باركنسون ما يأتي :

- **الليفودوبا:** هو مادة أولية تسبق تكوين الدوبامين، ولها قدرة على اختراق الحاجز الدموي الدماغي، حيث يتم نزع الكربوكسيل منها بواسطة نازعات الكربوكسيل (Decarboxylases) ليتحول إلى الدوبامين، ويتم امتصاص الدواء بسهولة من الأمعاء، ويعمل الطعام على تأخير امتصاصه في البلازما، ولكن

يخضع الدواء للأيض بشكل مكثف في الأطراف بواسطة نازعات الكربوكسيل الطرفية؛ لذلك يتم إعطاؤه مع الكاربيدوبا على هيئة توليفة؛ نظراً لأن الكاربيدوبا يعطل نازعات الكربوكسيل الطرفية، ومن ثَمَّ تقل جرعة الليفودوبا المستخدمة، وكذلك الآثار الجانبية التي تشمل: القيء، والغثيان، واضطرابات الجهاز القلبي الوعائي مثل: تسرّع القلب، والرجفان الأذيني والتي تنتج عن زيادة تكوين الكاتيكولامينات الطرفية.

- **ناهضات الدوبامين:** مثل: البروموكريبتين، حيث تعمل على تنشيط مستقبلات الدوبامين لدى المرضى، ومن ثَمّ ينعكس انخفاض التأثير الدوباميني لديهم.
- **مثبطات المونو أمين أكسيداز:** يُعد السلجلين (Selegiline) مثبطاً نوعياً متخصصاً لإنزيم المونو أمين اكسيداز من النوع B المسؤول عن تحلل الدوبامين، ومن ثَمَّ فإنه يزيد من الفائدة العلاجية لليفودوبا، لكنه لا يُستخدم بمفرده، لأن تأثيره ضعيف على المرض.
- **الأمانتادين:** هو مضاد للفيروسات، وقد وُجد بالصدفة أن له تأثيراً مضاداً لمرض باركنسون، وتُعد آلية عمله غير معروفة، ولكن يُعتقد أن تأثيره يكمن في تقوية النشاط الدوباميني من خلال التأثير على تخليق الدوبامين، أو إفرازه، أو إعادة امتصاصه.
- **حاصرات الأسيتيل كولين:** مثل: البنزاتروبين وهناك عديد من التحضيرات المضادة للمسكارين، والمؤثرة مركزياً والتي تختلف في تأثيرها وفعّاليتها في علاج مرض باركنسون، وتبدأ المعالجة بجرعة صغيرة، ثم يتم زيادتها للوصول إلى التأثير المطلوب دون أن تستدعي آثارها الجانبية التوقف عن العلاج، وتساعد الأدوية من تلك المجموعة على تحسُّن الرعشات، وتيبس أيدي المرضى، لكن تأثيرها ضعيف في معالجة بطء الحركة، وللأدوية المضادة للمسكارين تأثيرات جانبية متعددة مثل: الدوخة، وبطء النشاط العقلي، والالتباس، وجفاف الفم، والإمساك، واحتباس البول، وتغيم الرؤية، وتوسّع حدقة العين، واضطرابات نظم القلب، وتسرّع ضربات القلب، وزيادة الضغط داخل العين.

(vii) الأدوية المضادة للذهان

يتميز الذهان بوجود الهلوسة، واضطرابات في الأفكار، والعزلة الاجتماعية، وتُستخدم مضادات الذهان بشكل أساسي لعلاج الشيزوفرينيا، وتنقسم مضادات الذهان إلى:

1. **مركبات الفينوثيازين:** مثل: الكلوربرومازين.

2. **مركبات البيوتيروفينون:** مثل: الهالوبيريدول.

3. **مركبات الثيوزانثين:** مثل: الفلوبينثيكسول.

4. **المركبات الحلقية غير المتجانسة الأخرى:** مثل: اللوكسابين.

5. **مضادات الذهان غير النمطية:** مثل: الكلوزابين، والريسبيريدون، والأولانزابين، والكيتيابين.

وجميع مضادات الذهان (باستثناء غير النمطية مثل: الكلوزابين) لها تأثير قوي في إحصار مستقبلات الدوبامين D2، وقد ارتبطت فاعلية مضادات الذهان ارتباطاً جيداً بقدرتها على إحصار هذا النوع من المستقبلات، وقد تحجب الفينوثيازينات، والثوكسانثين مستقبلات D1، وD3 ، و D4 ، ولكن لا يوجد ارتباط بين إحصار هذه المستقبلات وفاعلية مضادات الذهان، ويُعتقد أن إحصار مستقبلات الدوبامين D2 في الجهاز الهامشي (Mesolimbic System) هو المسؤول عن ذلك التأثير المضاد للذهان، علاوة على ذلك، فقد أدت ملاحظة دور الأدوية التي تزيد من نشاط الدوبامين مثل: (الأمفيتامينات، وليفودوبا، وبروموكريبتين) في تحفيز مرض انفصام الشخصية إلى ظهور (نظرية الدوبامين للفصام) التي تفترض أن فرط النشاط الدوباميني في الجهاز الهامشي هو المسؤول عن تطوّر المرض.

ولكن النظرية المشار إليها سابقاً قد فشلت في شرح آلية التأثير المضاد للذهان للكلوزابين، ومضادات الذهان غير التقليدية الأخرى التي لها تأثير ضعيف في إحصار مستقبلات D2، ومع ذلك فإن هذه الأدوية لديها قدرة كبيرة على إحصار مستقبلات السيروتونين، وألفا 1 الأدرينالية، ويكون بعضها انتقائياً نسبياً لمستقبلات D4، ومن ثَمَّ قد يعتمد تأثيرها المضاد للذهان على إحصار عديد من المستقبلات العصبية الأخرى.

الآثار الجانبية

- **التأثير في الجهاز العصبي المركزي:** ويشمل: النعاس، والخمول، والتشوّش الذهني، وزيادة الشهية، والوزن (باستثناء الهالوبيريدول)، وتفاقم نوبات الصرع، وحتى الأشخاص الذين لا يعانون الصرع قد يصابون بنوبات صرعية مع الجرعات العالية من بعض مضادات الذهان مثل: الكلوزابين، والأولانزابين.

- **التأثير في الجهاز القلبي الوعائي:** انخفاض ضغط الدم عند الوقوف، والخفقان، وتثبيط القـذف (خاصة مع الثيوريدازين)؛ بسبب إحصار مستقبلات ألفـا الأدرينالـيـة، وتكون هذه الآثار أكثر شيوعاً مـع الفينوثيازينـات منخفضـة الفعّاليـة، حيث إن إطالـة Q-T interval (الفترة الزمنية ما بين موجة Q، ونهاية موجة T في مخطط كهربية القلب) وعدم انتظام ضربات القلب من مخاطر تناول جرعة زائدة من ثيوريدازين، وبيموزيد، وزيبراسيدون.
- **التأثير المضاد للكولين:** مثل : جفاف الفم، وتغيّم الرؤية، والإمساك.
- **التأثير في الغدد الصماء:** مثل : فرط برولاكتين الدم، والعقم، وإدرار اللبن والتثدّي خصوصاً بعد العلاج لفترات طويلة (مضادات الذهان غير التقليدية لا ترفع مستويات البرولاكتين بشكل ملحوظ).
- **الاضطرابات خارج السبيل الهرمي:** ومن هذه الاضطرابات : خلل الحركة، وظهور أعراض مرض باركنسون (يؤدي إحصار الدوبامين في العقد القاعدية إلى ظهور الأعراض خارج الهرمية، وتطور مرض باركنسون.).

(viii) المسكّنات الأفيونية

هي مواد ترتبط بمستقبلات الأفيونيات التي توجد في الجهاز العصبي المركزي، والجهاز العصبي المحيطي، والقناة الهضمية، وتُنتِج آثاراً شبيهة بتأثير المورفين، ويتم استخدامها طبياً في المقام الأول لتخفيف الآلام، بما في ذلك التخدير، وتشمل الاستخدامات الطبية الأخرى: علاج الإسهال، وعكس الجرعة الزائـدة من المواد الأفيونية، ووقف السـعال. ومـن أمثلتها: الترامـادول، والأوكسـيكودون، والفينتانيل، والميثادون، والديكستروميثورفان، والميبيريدين، والكودايين، والبوبرينورفين.

قد تشمل الآثار الجانبية للمواد الأفيونية: الحكة، والتخدير، والغثيان، وتثبيط التنفس، والإمساك، والنشوة، ويمكن أن يتسبب الاستخدام طويل الأمد في تحمُّل الدواء (أي: ضرورة زيادة الجرعة لتحقيق التأثير نفسه)، والاعتماد الجسدي (أي: أن التوقف المفاجئ عن تناول الدواء يؤدي إلى أعراض انسحاب مزعجة)، وعادة ما يؤدي

الاستخدام المتكرر والمتصاعد للمواد الأفيونية إلى الإدمان، ويؤدي تناول جرعة زائدة أو الاستخدام المتزامن مع أدوية أخرى مُثبطة للأيض الكبدي مثل: البنزوديازيبينات، أو الكحول إلى الوفاة؛ بسبب فشل التنفس.

(ix) منشطات الجهاز العصبي المركزي

مقارنة بمثبطات الجهاز العصبي المركزي، فإن منشطات الجهاز العصبي المركزي لا تُعد مفيدة علاجياً بدرجة كبيرة؛ لأنها تفتقر إلى انتقائية العمل، وعلاوة على ذلك فإن التحفيز المفرط الذي تُسببه قد يتبعه تثبيط للجهاز العصبي المركزي.

ولكن يمكن تصنيف منشطات الجهاز العصبي المركزي إلى: مسببات التشنّجات، ومنشطات التنفس مثل: الستريكنين، والمنشطات الحركية النفسية مثل: الأمفيتامين، والكوكايين، والكافيين، والأدوية المُحاكية للذهان، مثل: عقار الهلوسة ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك (Lysergic acid diethlamide; LSD).

- **مسببات التشنّجات ومنشطات التنفس:** هي مجموعة متنوعة من العقاقير قليلة الاستخدام السريري، ويمكن أن تكون بعض المنشطات التنفسية قصيرة المفعول مثل: الدوكسابرام، والأميفينازول، وهي تُستخدم في علاج فشل الجهاز التنفسي، كما يتم استخدام الإستركنين، والبيكروتوكسين، والليبتازول كعوامل كيميائية في علم العقاقير التجريبي في نماذج حيوانية مختلفة.
- **المنشطات الحركية النفسية:** تتسبب العقاقير مثل: الأمفيتامين في زيادة النشاط الحركي، والنشوة، والإثارة، وفقدان الشهية؛ بسبب إطلاق النورأدرينالين والدوبامين، ويفيد الأمفيتامين في علاج نقص الانتباه لدى الأطفال، ومثال آخر: الكوكايين، حيث يُستخدم أحياناً كمخدر موضعي، خاصة في طب العيون، وجراحة الأنف، والحنجرة الصغرى.
- **الأدويــة المُحاكية للذهــان:** تسبب العقاقير مثل: فينسيكليدين، وسيلوسيبين وثنائي إيثيل أُميد حمض الليسرجيك (Psilocybin, Phencyclidine; LSD) في إحداث تغيرات حسية، وهلاوس وأوهام تشبه أعراض الفصام الحاد، ولا يتم استخدامها سريرياً ولكن يتناولها المدمنون بشكل غير قانوني.

الفصل السابع

الأدوية الكيميائية

الأدوية الكيميائية (Chemotherapeutic Agents) عبارة عن مواد كيميائية تم تحضيرها لقتل الكائنات الطفيلية، أو الخلايا السرطانية الخبيثة، ولكنها غير سامة للمضِيف ، وتعتمد هذه السمية الانتقائية على الاختلافات في التفاعلات الكيميائية الحيوية بين الطفيل أو الخلية السرطانية والخلية المضِيفة، ويندرج ضمن هذه المجموعة من الأدوية مضادات كلٍّ من البكتيريا، والفيروسات، والفطريات، والكائنات الأولية، والملاريا، والديدان، وكذلك الأدوية المضادة للسرطان، والخلايا الخبيثة، وفيما يأتي نستعرض كل مجموعة من تلك الأدوية على حِدَة.

المجموعة الأولى: مضادات البكتيريا

يتوفر عديد من المضادات البكتيرية تحت أسماء تجارية مختلفة، وعادة ما يتم تصنيفها بناءً على تركيبها الكيميائي أو آلية عملها إلى مُبيدة للبكتيريا (Bactericidal)، أو مثبطة للبكتيريا (Bacteriostatic)، وكذلك وفقاً لتأثيرها إلى واسعة الطيف (Broad-Spectrum)، أو محدودة الطيف (Narrow-Spectrum)، وتعمل مضادات البكتيريا من خلال واحدة أو أكثر من الآليات الآتية: (1) تثبيط تخليق جدار الخلية، (2) تثبيط وظيفة غشاء الخلية، (3) تثبيط تخليق البروتين، (4) تثبيط تخليق الحمض النووي، (5) تثبيط عمليات الأيض بالخلية.

تصنيف المضادات البكتيرية

أولاً: مثبطات تخليق جدار الخلية

تشمل هذه المجموعة : المضادات الحيوية من نوع البيتا لاكتام ، والفانكومايسين ، والباسيتراسين ، والسيكلوسيرين.

مجموعة المضادات البكتيرية من نوع البيتا لاكتام

مثل: البنسلين ، والسيفالوسبورينات ، والكاربابينيمات ، والمونوباكتام، وجميع أدوية هذه المجموعة تكون لديها في تركيبها الكيميائي حلقة بيتا لاكتام ومجموعة كربوكسيل؛ مما يجعلها متشابهة في الحرائك الدوائية وآلية العمل.

1 ـ البنسلينات

التصنيف: يمكن تصنيف البنسلينات إلى ثلاث مجموعات وهي : البنسلينات الطبيعية، والبنسلينات المضادة للعنقوديات (Antistaphylococcal penicillins) ، والبنسلينات واسعة الطيف. ويُعد البنسلين G النموذج البدائي من البنسلينات ، وهو مشتق طبيعي من جنس من الفطريات المسمّى فطر البنسيليوم *(Penicillium)*.

آلية العمل : تمنع البنسلينات نمو البكتيريا عن طريق التدخّل في خطوة معينة من خطوات تخليق جدار الخلية البكتيرية ، حيث تمنع تفاعل نقل الببتيدات، ويتم تعطيل عمل هذه المضادات الحيوية بواسطة إنزيم البيتا لاكتاماز الذي تُفرزه البكتيريا المُقاوِمة لتلك العقاقير.

2 ـ السيفالوسبورينات

التصنيف: يمكن تصنيف السيفالوسبورينات إلى أربعة أجيال اعتماداً بشكل أساسي على طيف الفعّالية ضد الجراثيم المختلفة، وتمتلك مركبات الجيل الأول فعّالية أفضل ضد الجراثيم إيجابية الجرام، بينما تمتلك الأجيال اللاحقة من مجموعة السيفالوسبورينات فعّالية محسَّنة ضد الجراثيم الهوائية سالبة الجرام.

ـ الجيل الأول من السيفالوسبورينات

هذه المجموعة تشمل : السيفادروكسيل (Cefadroxil)، والسيفازولين (Cefazolin)، والسيفاليكسين (Cephalexin) ، والسيفالوتين (Cephalothin).

الاستخدامات السريرية: يمكن استخدام المستحضرات التي تُؤخذ عن طريق الفم لعلاج عداوى المسالك البولية، أو العدوى البسيطة بالمكورات العنقودية ، أو العدوى الطفيفة متعدِّدة المكروبات مثل: التهاب النسيج الخلوي، أو خراريخ الأنسجة الرخوة.

ـ الجيل الثاني من السيفالوسبورينات

تشمل هذه المجموعة : السيفاكلور (Cefaclor)، والسيفاماندول (Cefamandole)، والسيفوروكسيم (Cefuroxime).

الاستخدامات السريرية: تستخدم في علاج التهاب الجيوب الأنفية ، والتهاب الأذن ، وعداوى الجهاز التنفسي السفلي ، والعداوى المشتركة بالجراثيم اللاهوائية ، والالتهاب الرئوي المُكتسب من المجتمع المحيط.

ـ الجيل الثالث من السيفالوسبورينات

تشمل هذه المجموعة : السيفوتاكسيم (Cefotaxime)، والسيفتازيديم (Ceftazidime)، والسيفترياكسون (Ceftriaxone)، والبروكستيل (Proxetil).

الاستخدامات السريرية: علاج السيلان (السيفترياكسون , والسيفيكسيم)، والتهاب السحايا (المكوّرات الرئويـة، والمكوّرات السحائية، والمستدمية النزلية، والعصيات المعوية سالبة الجرام الحساسة لتلك المضادات)، وكذلك سلالات المكوّرات الرئوية المقاوِمة للبنسلين (السيفترياكسون، والسيفوتاكسيم)، وتعفّن الدم .

ـ الجيل الرابع من السيفالوسبورينات

تشمل هذه المجموعة : السيفيبيم (Cefepime) ويتشابه هذا المضاد الحيوي مع الجيل الثالث، ومع ذلك فهو أكثر مُقاوَمة للتحلّل المائي بواسطة إنزيمات البيتا لاكتامازات، ولديه فعّالية جيدة ضد الزائفة الزنجارية وهي بكتيريا سالبة الجرام.

الآثار الجانبية : ينتمي السيفيبيم عموماً إلى مجموعة السيفالوسبورينات التي تسبب الحساسية، وقد تسبب مجموعة متنوعة من أعراض فرط الحساسية التي تتشابه مع تلك الخاصة بالبنسلين ، و قد يُحفِّز فرط نمو الجراثيم والفطريات المقاوِمة لتلك المضادات العدوى.

3 ـ مشتقات المونوباكتام

تحتوي مشتقات المونوباكتام على حلقة أحادية من البيتا لاكتام، ومن أمثلتها: الأزتريونام (aztreonam), وهي أدوية مُقاوِمة نسبياً لإنزيمات البيتا لاكتاماز، وتُعطِي فعّالية ضد العصيات سالبة الجرام. وتُشبه هذه المضادات الحيوية الأمينوجليكوزيدات في طيف فعّاليتها.

4 ـ مشتقات الكاربابينيم

تشمل تلك المشتقات: الإيميبينيم (Imipenem)، والميروبينيم (Meropenem)، ولها طيف واسـع من الفعاليـة ضد معظـم البكتيريا موجبة وسالبة الجرام)، ويتم تحويل الإيميبينيم إلى صورة غير نشطة عن طريق الإنزيم الكلوي الحالّ للبروتين (Proteolytic enzyme)، ومـن ثَمَّ يجب دمـج السيلاسـتاتين (Cilastatin) معهـا بالتزامن؛ لأنه يثبط هذا الإنزيم.

5 ـ مثبطات البيتا لاكتاماز

من أمثلتهـا: حمـض الكلافولانيـك (clavulanic acid)، والسـولباكتـام (Sulbactam)، والتازوباكتام (Tazobactam)، وهي مركبات ليس لها أي نشاط مضاد للمكروبات ، وعادة ما يتم دمجها مع المضادات الحيوية القابلة لإبطال مفعولها؛ بسبب إنزيمات البيتا لاكتاماز، ومن أمثلة المستحضرات التي تجمع بين مثبطات البيتا لاكتاماز وأحد المضادات الحيوية من مجموعة البيتا لاكتام: مستحضر يوناسين (وهو عبارة عن أمبيسيلين مع سولباكتام)، ومستحضر أوجمنتين (وهو عبارة عن أموكسيسيلين مع حمض الكلافولانيك).

الفانكومايسين

يُعطِي الفانكومايسين فاعلية فقط ضد البكتيريا موجبة الجرام ، وخاصة المكوّرات العنقودية، وهو يمنع تخليق جدار الخلية، ويُمتص الفانكومايسين بشكل ضعيف من القناة المعوية، ويُعطى عن طريق الفم فقط لعلاج التهاب الأمعاء والقولون الناجم عن المِطَثيَّة العُسيرَة *(Clostridium difficile)* والمرتبط بتعاطي المضادات الحيوية، وإذا قرر الطبيب إعطاء هذا الدواء حقناً، فإن ذلك يتم بالحقن داخل الوريد،

ويتم توزيع الدواء على نطاق واسع في الجسم، ويتم إخراج 90 % منه عن طريق الترشيح الكُبيبي، ويتم وصف الفانكومايسين حقناً لعلاج إنتان الدم، أو التهاب الشِّغاف الناجم عن المكوّرات العنقودية المقاومة للميثيسيلين، ومن آثاره الجانبية أنه يسبب تهيجاً واحمراراً في الأنسجة بموقع الحقن، كما أنه يسبب ما يُسمى بمتلازمة الرقبة الحمراء، أو الرجُل الأحمر، وهو مرض يصيب الوجه، والرقبة، والجذع؛ نتيجة رد فعل عكسي ضد هذا الدواء.

- **الباسيتراسين**

يكون لدى الباسيتراسين (Bacitracin) فعّالية ضد الجراثيم إيجابية الجرام، وهو أيضاً من المضادات الحيوية التي تمنع تخليق جدار الخلية، والجدير بالذكر أنه يُسبب تسمماً كلوياً بشكل ملحوظ إذا تم إعطاؤه جهازياً ، ومن ثَمَّ يقتصر استخدامه على الاستخدام الموضعي؛ نظراً لأن امتصاصه ضعيف.

- **السيكلوسيرين**

يثبط السيكلوسيرين (Cycloserine) عديداً من الجراثيم سالبة الجرام، أو موجبة الجرام ، ولكنه يُستخدم حصرياً لعلاج الدرن (السلّ) الناجم عن سلالات بكتيريا الدرن (M. tuberculosis) المقاوِمة لعلاجات الخط الأول، ويتم توزيعه على نطاق واسع في الأنسجة، ويتم التخلّص من معظم الدواء بشكل نشط عن طريق البول، والجدير بالذكر أن السيكلوسيرين يسبب سُمّية خطيرة للجهاز العصبي المركزي اعتماداً على الجرعة ، إضافة إلى الصداع، والرعشة، والذهان الحاد، والتشنجات (الاختلاجات).

ثانياً: مثبطات وظيفة الغشاء الخلوي

تقوم المضادات الحيوية من هذه المجموعة مثل: البوليمكسينات (Polymyxins) بالتغلب على البكتيريا سالبة الجرام وخاصة أنواع البكتيريا الزائفة ، حيث تؤثر في وظيفة الغشاء السيتوبلازمي فتهرب الجزيئات الكبيرة والأيونات من الخلية، ومن ثَمَّ تتعـرّض الأخيـرة للضـرر والموت، ويُعد المضادان الحيويان البوليميكسين B (Polymyxin B)، والكوليستين (Colistin)، الدواءين الأكثر شهرة، وتشمل الآثار الجانبية الضارة الرئيسية: السُّمية الكلوية، والدوخة، والشلل العضلي العصبي.

ثالثاً: مثبطات تخليق البروتين

- **الكلورامفينيكول:** يثبط الكلورامفينيكول تخليق البروتين البكتيري في البكتيريا الحساسة له، وذلك عن طريق الارتباط العكسي بالوحدة الفرعية 30 S من الريبوسوم 70S، ويمنع هذا الارتباط إنزيم الميتوكوندريا الناقل للببتيد (Peptidyl transferase) الضروري لتكوين رابطة الببتيد، ولدى هذا العقار تأثير مبيد للجراثيم ملحوظ ضد مسببات الأمراض السحائية الشائعة عند الأطفال ، على سبيل المثال : المُسْتَدْمِيَة النَّزْلِيَّة، والعِقْدِيَّة الرِّئويَّة، والنَّيسَرِيَّة السِّحائِيَّة، ولكن لُوحظ تثبيط نخاع العظم المرتبط بجرعة الكلورامفينيكول في جميع المرضى الذين يتلقون الدواء تقريباً.

- **الكليندامايسين، والماكروليدات مثل: الإريثرومايسين، والكلاريثرومايسين، والأزيثرومايسين:** تعمل على تثبيط التخليق الحيوي للبروتين البكتيري، ويُعتقد أنها تقوم بذلك عن طريق منع الإنزيم الناقل للببتيد من إضافة الببتيد المرتبط بـ tRNA إلى الحمض الأميني التالي، وكذلك عن طريق تثبيط الترجمة البكتيرية الريبوسومية. وتتركز الماكروليدات بشكل نشط داخل الكريات البيض، ومن ثَمَّ نقلها إلى موقع الإصابة، والجدير بالذكر أنه يشيع حدوث الإسهال الشديد والتهاب الأمعاء والقولون، بسبب سمّ بكتيريا المطثية العسيرة مع استخدام الكلندامايسين.

- **التتراسيكلينات:** ترتبط بالوحدة الفرعية الريبوسومي 30 S في موضع يمنع ارتباط الحمض الريبي النووي النقال المشحون (tRNA) بالموضع 50 S الريبوسومي.والجدير بالذكر أن التتراسيكلينات يمكن أن تمنع تخليق البروتين في الثدييات، ولكن بسبب ضخها من معظم خلايا الثدييات إلى الخارج؛ لذلك لا تصل تركيزاتها اللازمة لتُقلل بشكل كبير من تخليق البروتين في الثدييات، وتشمل الآثار الجانبية لهذه الأدوية: الاضطرابات المعدية المعوية، والتأثير في الهيكل العظمي والأسنان، حيث ترتبط التتراسيكلينات بسهولة بالكالسيوم المترسِّب حديثاً في العظام أو الأسنان عند الأطفال؛ مما يسبب تغيّراً في اللون وخللاً في تنسّج طبقة المينا، أو تشوه نمو العظام أو تثبيطها، وإذا تم إعطاء الدواء الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ثماني سنوات لفترات طويلة ، يمكن أن تحدث لديهم تغييرات مماثلة، وتُعد التتراسيكلينات من الأدوية السامة للكبد ، والكلى.

- **الأمينوجليكـوزيــدات** مثـل : الستربتومايسـين (Streptomycin) ، والنيومايسـين (Neomycin)، والكاناميسـين (Kanamycin)، والأميكاسـين (Amikacin)، والجنتاميـسـين (Gentamicin) : يتـم تثبيــط تخليــق البـروتــين بواسـطة الأمينوجليكوزيدات من خلال ثلاث طرق على الأقل وهي : (1) أنها تتداخل مع مركب لتشكيل الببتيد (2) تُحرِّض القراءة الخاطئة للرَّنا المِرْسال؛ مما يتسبب في دمج أحماض أمينية غير صحيحة في الببتيد (3) تتفكّك عديدات الريبوسومات (Polysomes) إلى ريبوسومات أحادية (Monosomes) غير وظيفية، ومن ثَمَّ يكون التأثير النهائـي مميتاً للخلية، وغير قابل للاعتكاس، وتؤدي الأمينوجليكوزيدات إلى تلف العصب الثامن والكلى ، كما أن لها تأثيرات سامة على خلايا الأذن ، ويتضح ذلك من خلال حدوث طنين بالأذن، وفقدان القدرة على سماع الأصوات عالية التردد، أو ربما تسبب ضرراً في الجهاز الدهليزي، ويظهر ذلك من خلال الشعور بالدوار، والرنح، وفقدان التوازن، ومن الآثار الضـارة أيضاً تسمّم الكلى، حيث يؤدي تلف الكلى إلى ارتفاع مستويات الكرياتينين في الدم، أو انخفاض القدرة علـى تصفيـة الكرياتينين، ويُعـد كلٌّ من النيومايسـين ، والكاناميسين ، والأميكاسين أكثر الأنواع سُمّية للأذن، بينما يُعد الستربتومايسين والجنتاميسين الأكثر سُمّية للجهاز الدهليزي بالأذن.

رابعاً: مثبطات تخليق الحمض النووي

- **حمض الناليديكسيك:** يُعد حمض الناليديكسيك أول مركب مضاد للجراثيم، وينتمي لعائلة الكينولونات، ومن عيوبه أنه يتم إخراجه من الجسم بسرعة كبيرة؛ مما لا يكفي للحصول على تأثيرات جهازية مضادة للجراثيم، وتتمحور آلية عمله في أنه يمنع النسخ الطبيعي، وتضاعُف الحمض النووي البكتيري، ونتيجة لضعف فعّاليته ونشاطه المضاد للبكتيريا لا يُستخدم إلا لعلاج عداوى المسالك البولية وعدوى الشّيجيلّة فقط ، حيث يعاني المصابون بهذه العداوى الإسهال (الدموي أحياناً) ، والحمى ، وتقلصات المعدة.

- **الفلوروكينولونات:** تُعد الكينولونات نظائر اصطناعية لحمض الناليديكسيك لكنها تحتوي على الفلور ، وتعتمد آلية عملها على تثبيط تخليق الحمض النووي، ومن أمثلتها: الأوفلوكساسين ، والسيبروفلوكساسين اللذان يتغلبان على المكورات

والعصيات سالبة الجرام ، بما في ذلك سلالات الجراثيم المعوية، والزائفة ، والنيسرية ، والمستدمية ، والعَطيفَة *(Campylobacter)*، كما يُعد الليجيونيلا، والكلاميديا، وعصيات الدرن من المكروبات التي تتغلب عليها الفلوروكينولونات.

- **الريفامبيسين:** وهو يسمى أيضاً الريفامبين (Rifampin)، وتتركز آلية عمله في أنه يرتبط ببوليميراز الحمض النووي الريبي البكتيري (RNA) ليعوق تخليق الحمض النووي الريبي البكتيري المعتمد على حمض الدنا النووي (DNA)، وهو يُمتص جيداً بعد تناوله عن طريق الفم، ويخرج بشكل رئيسي عن طريق الكبد من خلال الصفراء، ويتوزّع الريفامبيسين على نطاق واسع في سوائل الجسم، ولكن نظراً لأنه يرتبط بشكل مرتفع نسبياً ببروتينات البلازما، فإن تركيزاته لا تصل بصورة كافية إلى السائل النخاعي إلا فقط في حال الإصابة بالتهاب السحايا، والجدير بالذكر أن الريفامبيسين يُستخدم في علاج عداوى المتفطّرات، كما أنه يُسبب تلوُّن البول، وعرقاً، ودموعاً تشبه اللون البرتقالي.

خامساً: مثبطات أيض الخلية

- **السلفوناميدات:** يمكن تقسيم السلفوناميدات إلى ثلاث مجموعات رئيسية: (1) سلفوناميدات فموية قابلة للامتصاص. (2) سلفوناميدات فموية غير قابلة للامتصاص. و(3) سلفوناميدات موضعية، ويمكن تقسيم السلفوناميدات الفموية القابلة للامتصاص بدورها إلى قصيرة المفعول، ومتوسطة المفعول، وطويلة المفعول، وذلك بحسب فترة نصف العمر.

آليات العمل: تحتاج البكتيريا إلى حمض البارا أمينو بنزويك (PABA) لتخليق حمض الديهيدروفوليك المهم في إنتاج البيورينات (purines) اللازمة لتخليق الحمض النووي، وتُعد السلفوناميدات نظائر لحمض البارا أمينو بنزويك ، وتتشابه معه في التركيب الكيميائـي، ومن ثَمَّ تستطيع أن تثبط إنزيم تخليق ثنائي هيدروالبتـروات (Dihydropteroate synthase)، وبذلك تمنع نمو البكتيريا عن طريق منع تكوين حمض الفوليك، وتُعد السلفوناميدات فعالة في معالجة عدوى كلٍ من البكتيريا موجبة الجرام وسالبة الجرام، وبعض الطفيليات من الأوليات. وكذلك بعض البكتيريا المعوية مثل : الإشريكية القولونية، والكليبسيلة ، والسالمونيلا ، والشيجيلة.

- **الترايميثوبريم:** يقوم الترايميثوبريم بتثبيط الإنزيم الذي يعمل على اختزال حمض ثنائي الهيدروفوليك الجرثومي وهو إنزيم (Dihydrofolic Acid Reductase)، حيث يقوم هذا الإنزيم بتحويل حمض ثنائي الهيدروفوليك إلى حمض رباعي الهيدروفوليك ، وهذا يؤدي إلى تخليق البيورينات، ومن ثَمَّ تخليق الحمض النووي، وعادة ما يتم إعطاء الترايميثوبريم عن طريق الفم، حيث إنه يُمتص جيداً من القناة الهضمية، ويُوزَّع على نطاق واسع في سوائل الجسم وأنسجته ، بما في ذلك السائل النخاعي، كما يتركز الترايميثوبريم في سوائل البروستاتة والسوائل المهبلية ، ولديه تأثير مضاد للبكتيريا في تلك المواضع مقارنة بعديد من الأدوية الأخرى المضادة للمكروبات، ويمكن إعطاء الترايميثوبريم بمفرده لعلاج التهابات المسالك البولية الحادة، ويسبب الترايميثوبريم آثاراً ضارة تتشابه مع الآثار التي تسببها الأدوية المضادة للفولات ، على وجه الخصوص فقر الدم ضخم الأرومات، ونقص الكريات البيض، ونقص الخلايا المحبَّبة، ويمكن منع هذه التأثيرات عن طريق التناول المتزامن مع حمض الفولينيك (folinic acid).

- **الترايميثوبريم ـ سلفاميثوكسازول (الكوتريموكسازول Co-trimoxazole)**

تتشابه فترة عمر النصف لكل من الترايميثوبريم (Trimethoprim)، والسلفاميثوكسازول (Sulfamethoxazole)، ويُعطى المركبان معاً لتعزيز نشاط بعضهما، حيث يقومان بتثبيط المسلك الأيضي الجرثومي المختص بتخليق الحمض النووي مما يجعل المزج بين المركبين غالباً مبيداً للجراثيم ، مقارنةً بالتأثير التثبيطي لنمو الجراثيم الذي تشتهر به السلفوناميدات إذا أُعطيت بمفردها المريض، ويُعد مزيج الترايميثوبريم مع السلفاميثوكسازول علاجاً فعالاً للالتهاب الرئوي الناتج عن المتكيسات الرئوية الجؤجؤية *(Pneumocystis carinii)*، وعدوى الشيجيلة، والسالمونيلا الجهازية، وكذلك عداوى المسالك البولية والبروستاتة، وهو فعّال أيضاً ضد عديد من مسببات أمراض الجهاز التنفسي، مثل: المكورات الرئوية، وأنواع المستدمية، والكلبسيلة، والموراكسيلة النزلية *(Moraxella catarrhalis)*.

المجموعة الثانية: مضادات المُتَفَطِّرات (Mycobacteria)

تُعد عدوى المُتَفَطِّرات (وهي نوع من البكتيريا تشبه الفطريات) أكثر أنواع العدوى البكتيرية صعوبة في العلاج، وقد سُمّيت هذه الجراثيم بهذا الاسم *(Mycobacteria)* من البادئة الإغريقية (myco) والتي تعني (فطْر)، حيث لُوحظ أن

الطريقة التي تنمو بها هذه البكتيريا على سطح المُسْتَنْبَتات تُشبه نمو الفطريات. ويمكن تقسيم الأدوية المضادة للمتفطرات إلى ثلاث مجموعات: (1) أدوية معالجة للدرن، (2) أدوية معالجة لعدوى المتفطرات غير النمطية، (3) أدوية معالجة للجُذام.

الأدوية المستخدمة في معالجة الدرن

أدوية الخط الأول المضادة للدرن

تشمل هذه المجموعة : الأيزونيازيد (Isoniazid; INH)، والريفامبيسين (Rifampin)، والبيرازيناميد (Pyrazinamide) ، والإيثامبوتول (ethambutol) ، والستربتومايسين (streptomycin) (ويُعد الأيزونيازيد والريفامبيسين الأكثر فعّالية).

الأيزونيازيد: يُعد الأيزونيازيد من أكثر الأدوية فاعلية في علاج الدرن الذي تسببه السلالات الحساسة لهذا المضاد الحيوي، وهو يشبه في تركيبه الكيميائي البيريدوكسين. وتتمثل آلية عمله في أنه يثبط تخليق حمض الميكوليك (Mycolic Acid)، وهو حمض دهني أساسي يدخل في تكوين الجدران الخلوية للمتفطرات، كما أنه يتداخل مع أيض وتخليق ثنائي النيوُكليوتيد أدينين والنيكوتيناميد(Nicotinamide adenine dinucleotide; NAD). وهو بذلك يُعد مبيداً لبكتيريا الدرن.

الريفامبيسين: يُعطى الريفامبيسين مع الأيزونيازيد، أو الإيثامبوتول، أو أي دواء آخر مضاد للدرن؛ لمنع ظهور المتفطرات المقاوِمة للأدوية، ويمكن أن يُستخدم الريفامبيسين بديلاً عن الأيزونيازيد كعلاج وقائي في المرضى غير القادرين على تعاطي الأيزونيازيد، أو الذين كانوا على اتصال وثيق مع أحد المصابين بالدرن النشط الناجم عن إحدى السلالات المقاوِمة للإيزونيازيد بشرط أن تكون تلك السلالة حساسة للريفامبيسين.

الإيثامبوتول: يثبط الإيثامبوتول تخليق الجدار الخلوي للمتفطرة، وهو يُمتص جيداً من القناة الهضمية، ويتراكم في الجسم في حالة الفشل الكلوي، والجدير بالذكر أن الإيثامبوتول لا يعبر الحاجز الدموي الدماغي إلا إذا كان هناك التهاب بالسحايا، ويتم إعطاء الإيثامبوتول هيدروكلوريد لعلاج مرض الدرن مرة واحدة يومياً

بالاشتراك مع الأيزونيازيد أو الريفامبيسين، ويُنصح بزيادة الجرعة عند علاج التهاب السحايا الناتج عن الدرن، وتشمل الآثار الجانبية الأكثر خطورة والمرتبطة بالجرعة: التهاب العصب البصري خَلْفَ المُقْلَة الذي يتسبب في فقدان حدة البصر، وعمى الألوان (عدم التفريق بين الأحمر والأخضر)، وتجدر الإشارة إلى أن الإيثامبوتول يُمنع إعطاؤه الأطفال الصغار الذين يصعب تقييم حدة بصرهم وقدرتهم على التفريق بين اللون الأحمر والأخضر .

البيرازيناميد: يتشابه البيرازيناميد (Pyrazinamide) في تركيبه مع النيكوتيناميد ، وهو مركب مستقر وقابل للذوبان بشكل طفيف في الماء، ويتم امتصاص الدواء بواسطة خلايا البلاعم، ليقوم بإبادة عصيّات المتفطرة المستقرة في هذه البيئة الحمضية، وتُعد آلية عمله غير معروفة، ولكن هناك نظريات تفترض أن الصورة النشطة من هذا الدواء تتراكم داخل خلايا المتفطرات، وتمنعها من تخليق الأحماض الدهنية عن طريق تثبيط إنزيم الحمض الدهني (Fatty Acid Synthase).

الستربتومايسين: يتم تثبيط معظم عصيّات الدرن بواسطة الستربتومايسين، لكنه لا يخترق الخلايا بشكل جيد، ومن ثَمَّ فهو يؤثر بشكل رئيسي في عصيّات الدرن الموجودة خارج الخلية، ويستطيع الستربتومايسين عند التهاب السحايا اجتياز الحاجز الدموي المخي ليحقق التركيزات العلاجية المطلوبة، ولذلك يتم توظيفه بشكل أساسي لعلاج الأشخاص المصابين بحالات الدرن الشديدة التي قد تهدّد الحياة (التي ينتشر فيها المرض، ويؤدي إلى التهاب السحايا)، وكذلك في علاج عدوى الدرن المقاوِمة للأدوية الأخرى.

أدوية الخط الثاني المضادة للدرن

تشمل عقاقير الخط الثاني المضادة للدرن: الإيثيوناميد (Ethionamide)، وحمض البارا أمينوساليسيليك (Para-aminosalicylic Acid)، والكابريوميسين (Capreomycin)، والسيكلوسيرين (Cycloserine)، والأميكاسين (Amikacin)، والسيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin)، ويتم وضع هذه الأدوية في الحسبان عند الفشل السريري في الاستجابة لأدوية الخط الأول، أو إذا كان لدى المريض آثار جانبية ضارة شديدة.

علاج عدوى الدرن المقاوِمة للأدوية

تنتج عدوى الدرن المقاومة للأدوية عن بكتيريا الدرن المقاوِمة لعقار واحد على الأقل من مجموع الأدوية المضادة للدرن مثل: الأيزونيازيد، والريفامبيسين، أما الدرن المقاوِم لعديد من الأدوية على نطاق واسع فهو نوع نادر من الدرن المقاوِم للأدوية، حيث يقاوم الإيزونيازيد والريفامبين، إضافة إلى أي فلوروكينولون، وواحد على الأقل من الأدوية الثلاثة للخط الثاني القابلة للحقن (أي : الأميكاسين، أو الكاناميسين ، أو الكابريوميسين)، حيث إن علاج الدرن المقاوِم للأدوية أمر معقد ، ويمكن أن تكون للمعالجة غير الملائمة نتائج مهدِّدة للحياة؛ لذلك يجب معالجة الدرن المقاوِم للأدوية بواسطة خبير متخصص في علاج المرض.

الأدوية الفعّالة ضد المتفطرات اللانمطية

غالباً ما يكون المرض الذي تسببه بكتيريا المتفطرات (غير النمطية) أقل حدة من مرض الدرن، وينتشر بشكل أقل بين الأشخاص ، ويُعد مُعقّد المُتَفَطّرة الطَّيْرِيَّة *(M. avium complex)* سبباً مهماً وشائعاً لانتشار عدوى المتفطرات بالجسم في المراحل المتأخرة من مرض الإيدز، ويُعد الأزيثروميسين أو الكلاريثروميسين ، إضافة إلى الإيثامبوتول من أنظمة العلاج الفعّالة لمعالجة المرض المنتشر، كما يتحمل المرضى هذه الأدوية بشكل جيد ، وتوصي بعض السلطات الصحية بإضافة عقار ثالث إليها مثل: السيبروفلوكساسين ، أو الريفابوتين..

الأدوية المستخدمة في معالجة الجُذام

تتم الإصابة بالجذام بواسطة المُتَفَطّرَة الجُذامِيَّة (*Mycobacterium Leprae*). ويمكن أن يُعالج ذلك المرض بعقار الدابسون (Dapsone) ، أو الريفامبين (Rifampin)، أو الكلوفازيمين (Clofazimine)، أو الإيثيوناميد (Ethionamide)، وبسبب التقارير المتزايدة عن وجود حالات مقاوِمة لدواء الدابسون، تتم المعالجة حالياً بواسطة الجمع بين الأدوية المضادة للجذام.

الدابسون: يُعد الدابسون ثنائي أمين فينيل سلفون (Daminodiphenylsulfone) أكثر الأدوية استخداماً في علاج الجُذام، وتعتمد آلية عمله على تثبيط تخليق حمض الفوليك، ولكن نظراً لإمكانية ظهور المقاوَمة في أعداد كبيرة من المتفطرات الجذامية، فإنه يُوصى بدمج الدابسون، والريفامبيسين، والكلوفازيمين معاً في بداية العلاج.

الريفامبيسين: يُعد هذا الدواء فعالاً في معالجة عدوى الجذام الورمي، ولكن بسبب المخاطر المحتملة لظهور سلالات من بكتيريا الجذام التي تكون مُقاوِمة للريفامبيسين يتم إعطاء هذا الدواء بالاشتراك مع الدابسون أو غيره من الأدوية المضادة للجذام.

الكلوفازيمين: يُعطى الكلوفازيمين لمعالجة الجُذام المقاوِم للسلفون، أو عندما لا يتحمل المرضى السلفون، وتكون الجرعة الشائعة هي 100 ملي جرام/ اليوم عن طريق الفم، ويكون امتصاص الكلوفازيمين من القناة الهضمية متغيّراً ، ويتم إخراج جزء كبير من الدواء في البراز، ومن الجدير بالذكر أن الكلوفازيمين يتم تخزينه على نطاق واسع في الأنسجة الشبكية البطانية والجلد ، ويُعد تلوّن الجلد بألوان تتراوح ما بين البنّي المحمّر إلى الأسود من أبرز التأثيرات غير المرغوبة عند المعالجة بهذا الدواء.

المجموعة الثالثة: مضادات الفطريات

ارتفعت في السنوات الأخيرة معدلات الإصابة بعدوى الفطريات؛ بسبب زيادة استخدام مضادات البكتيريا واسعة الطيف، إلى جانب انتشار مرض نقص المناعة المكتسب الذي يسببه فيروس نقص المناعة البشري، ونستعرض في هذا الجزء من الكتاب الأدوية المضادة للفطريات على النحو الآتي:

الأمفوتريسين B: يرتبط الأمفوتريسين B (Amphotericin B) بالإرجوستيرول (وهو مادة ضمن غشاء الخلية)، حيث يغيّر نفاذية الخلية من خلال تشكيل ثقوب في غشائها، وتسمح هذه الثقوب بتسرّب الأيونات والجزيئات الكبيرة داخل الخلايا؛ مما يؤدي في النهاية إلى موت الخلية، ويُعد الأمفوتريسين B الدواء المفضّل لعلاج جميع عداوى الفطريات التي تهدّد الحياة تقريباً، خصوصاً المرضى الذين يعانون كبت المناعة ، وفي حالة الالتهاب الرئوي الشديد والتهاب السحايا الناتجيْن عن الفطريات.

النيـــستاتـين: يكون لـدى النيـــستاتــين (Niastsatin) تـركيب مماثــل للأمفوتريسين B، وله آلية العمل نفسها التي تعمل على تكوين الثقوب بالغشاء الخلوي، وهو يُعد شديد السمية إذا تم إعطاؤه المريض جهازياً، ومن ثَمَّ لا يُستخدم إلا موضعياً، ولا يُمتص هذا الدواء من الجلد، أو الأغشية المخاطية، أو الجهاز الهضمي، كما يُعد فعّالاً ضد معظم أنواع المبيضات *(Candida)*، وهو الدواء الأكثر استخداماً لقمع عدوى المبيضات الموضعية، ويُستخدم النيستاتين في علاج عدوى القلاع الفموي البلعومي وداء المبيضات المهبلي ، وداء المبيضات بين ثنيات الجلد.

الجريسوفولفين: يُعد الجريسوفولفين (Griseofulvin) أحد الأدوية المثبطة للفطريات، ويُستخدم في علاج عداوى الفطريات بالجلد. ويزيد امتصاص هذا الدواء عندما يُعطى مع الأطعمة الدهنية، ويترسّب في الجلد المُتكون حديثاً، حيث إنه يرتبط بالكيراتين من أجل حماية الجلد من الإصابة بعدوى جديدة، ويجب أن يُستخدم لمدة (2-6) أسابيع عند علاج عداوى الجلد والشعر ، وذلك للسماح باستبدال الكيراتين المصاب بكيراتين آخر جديد مُقاوم للعدوى، وبالمثل قد تتطلب عـداوى الأظـافر المعالجة بهذا الدواء لعدة أشهر، لإعادة نمو أظافر جديدة مقاوِمة للعدوى، وتشمل التأثيـرات الضـارة: الحســاسية، والتهاب الكبد، والتفاعــلات الدوائيـة مع الوارفارين والفينوباربيتال، وقد تم استبدال الجريسوفولفين حالياً إلى حد كبير بأدوية جديدة مضادة للفطريات مثل: الإتراكونازول (Itraconazole)، والتيربينافين (Terbinafine).

الفلوسيتوزين: لدى الفلوسيتوزين (Flucytosine) طيف ذو فعّالية أضيق بكثير من طيف فعالية الأمفوتريسين B، ويُمتص جيداً عن طريق الفم. كما يرتبط بشكل ضعيف ببروتينات الدم، ومن ثَمَّ يتغلغل جيداً في جميع سوائل الجسم بما في ذلك السائل الدماغي النخاعي، ويتم التخلّص منه عن طريق الترشيح الكبيبي بالكلى، وتزداد احتمالية التسمم بهذا الدواء في مرضى الإيدز، وعند وجود قصور كلوي، ويتم تحويل الفلوسيتوزين داخل الخلايا أولاً إلى 5 - فلوروبوراسيل (5-Flurouracil)، ثم إلى 5 - فلوروديوكسي يوريدين أحادي الفسفات (5-fluorodeoxyuridine mo-nophosphate; F-dUMP)، وفلوريدين ثلاثي الفسـفات (fluorouridine triphos-phate ;FUTP)، اللذين يثبطان تخليق الدنا (DNA)، والرنا (RNA) على التوالي.

الأزولات : تُعد الأزولات (Azoles) أحد المركبات الاصطناعية المضادة للفطريات، وهي تنقسم إما إلى الإيميدازولات (Imidazoles)، أو ترايازولات (Triazoles)، حيث تشمل الإيميدازوات: الكيتوكونازول (Ketoconazole) والميكونازول (Miconazole) والكلوتريمازول (clotrimazole)، بينما تشمل التريازولات: الإيتراكونازول (Itraconazole)، والفلوكونازول (Fluconazole)، وينتج النشاط المضاد للفطريات بالنسبة لعقاقير الآزول من تقليل تخليق الإرجوستيرول بواسطة تثبيط إنزيمات السيتوكروم (P450) الفطرية، والجدير بالذكر أن عقاقير الآزول تؤثر في الخلايا الفطرية من دون أن تؤذي خلايا المريض بسبب ميلها الكبير لإنزيمات السيتوكروم (P450) الفطرية، ولكن لدى الإيميدازولات نوعية أقل من التريازولات في هذا الإطار ، وهو ما يسبب ارتفاع معدل التداخلات الدوائية، والآثار الجانبية مع استخدامها.

أولاً: الإيميدازولات

الكيتوكونازول: يُعد الكيتوكونازول أقل انتقائية لإنزيمات السيتوكروم (P450) الفطري مقارنةً مع الفلوكونازول والإيتراكونازول، ومن ثَمَّ فهو يثبط أيضاً إنزيمات السيتوكروم (P450) لدى الثدييات، وهذا من عيوبه، وللكيتوكونازول استخدام سريري محدود بسبب التداخلات الدوائية، وآثاره الجانبية على الغدد الصماء ، وتأثيره العلاجي المحدود، والجدير بالذكر أن التحضيرات الفموية للكيتوكونازول يتم امتصاصها بشكل أفضل عند درجة حموضة مَعدية منخفضة، ويُستخدم الكيتوكونازول في علاج داء المبيضات الجلدي المخاطي، والفُطار الكُرَوانِيّ غير المسبب لالتهاب السحايا (Nonmeningeal coccidioidomycosis)، كما أنه يُستخدم في علاج التهاب الجلد الدهني ، والنُّخالِيَّة المُبَرْقَشَة (Pityriasis versicolor).

الكلوتريمازول والميكونازول: يتوفر الكلوتريمازول والميكونازول بدون وصفة طبية، وغالباً ما يستخدمان في علاج داء المبيضات الفرجي المهبلي، كما تتوفّر دهانات الكلوتريمازول الفموية لعلاج عدوى الفم الفطرية، وهي بدائل أفضل مذاقاً من تحضيرات النيستاتين، ويُعد هذان الدواءان مفيدين في علاج عداوى الجلد الفطرية مثل: التينيا.

ثانياً: الترايازولات

الإيتراكونازول : يُعـد الإتراكونازول الآزول المفضَّل في علاج التهابات الجلد والأظافر الفطرية، والعداوى الناتجة عن أنـواع الرشـاشيات، ويـزداد امتصاص الإيتراكونازول عند تعاطيه عـن طريـق الفم مـع الطعام، وكذلك مـع انخفـاض درجة الحموضة في المعدة، ويخضع بعد امتصاصه لأيـض كبدي واسع النطاق.

الفلوكونازول: يستطيع الفلوكونازول اختراق السـائل النخاعـي بشكل جيد، ومن الممكن إعطاؤه عن طريق الفم أو الوريد، كما أن لديه تأثيراً أقل علـى الإنزيمات المكروسومية الكبدية، ومن ثَمَّ تكون لديه نافذة علاجية واسعة، ويُعد الفلوكونازول الآزول المفضَّل في علاج التهاب السحايا الفطري، والوقاية الثانوية منه، كما أنه فعّال في معالجة داء المبيضات الجلدي المخاطي.

المجموعة الرابعة: مضادات الفيروسات

تُعد الفيروسات متطفلة إجبارياً داخل الخلايا، ويعتمد تكاثرها (أو تضاعفها) في المقام الأول على الخلية المضِيفة، وتنقسم عملية تكاثر الفيروسات إلى عدة خطوات نستعرضها على النحو التالي: (1) الالتصاق بالخلية المضِيفة. (2) الدخول إلى الخلية وإطلاق الحمض النووي الفيروسي. (3) تخليق الحمض النووي الفيروسي والبروتينات الفيروسية. (4) تجميع المكونات الفيروسية معاً لتشكيل فيروسات جديدة. (5) انطلاق الفيروسات الجديدة خارج الخلية، ومن هذا المنطلق تستهدف الأدوية المضادة للفيروسات أياً من هذه الخطوات.

تصنيف مضادات الفيروسات

مضادات الهربس البسيط وجدري الماء النطاقي

(1) الأسيكلوفير (Acyclovir): يُعد الأسـيكلوفيـر ضمـن نظائر النوكليوزيدات* (Nucleoside analogues)، وهو يتحوّل داخل الخلية إلى الأسيكلوفير ثلاثي الفسفات، حيث يثبط الأخير تخليق الحمض النووي الفيروسي

* نظائرالنوكليوتيدات والنوكليوزيدات من مضادات الفيروسات التي تتشابه مع النوكليوتيدات والنوكليوزيدات الطبيعية، حيث تستخدمها الفيروسات للتضاعف.

(2) الفالاسيكلوفير (Valaciclovir): يتحوّل داخل الجسم إلى أسيكلوفير، ويُستخدم لعلاج القوباء النطاقية، وهربس الأعضاء التناسلية، وكذلك للسيطرة على الهربس التناسلي المتكرر عند الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، كما يعالج بعض إصابات الفيروس المضخّم للخلايا

(3) الفامسيكلوفير (Famciclovir): مضاد فيروسي نظير للنوكليوزيدات، ويُستخدم لعلاج الهربس النطاقي (القوباء المنطقية)، وفيروس الهربس البسيط 2 (هربس الأعضاء التناسلية)، وهربس الشفاه (طفح الشفة المؤلم) ، وفي المرضى الذين يعانون ضَعْف المناعة؛ لقمع النوبات المتكررة من فيروس الهربس البسيط 2.

(4) الترايفلوريدين (Trifluridine): وهـو دواء يقوم بتثبيط تخليق حمض الدنا النووي الفيروسي.

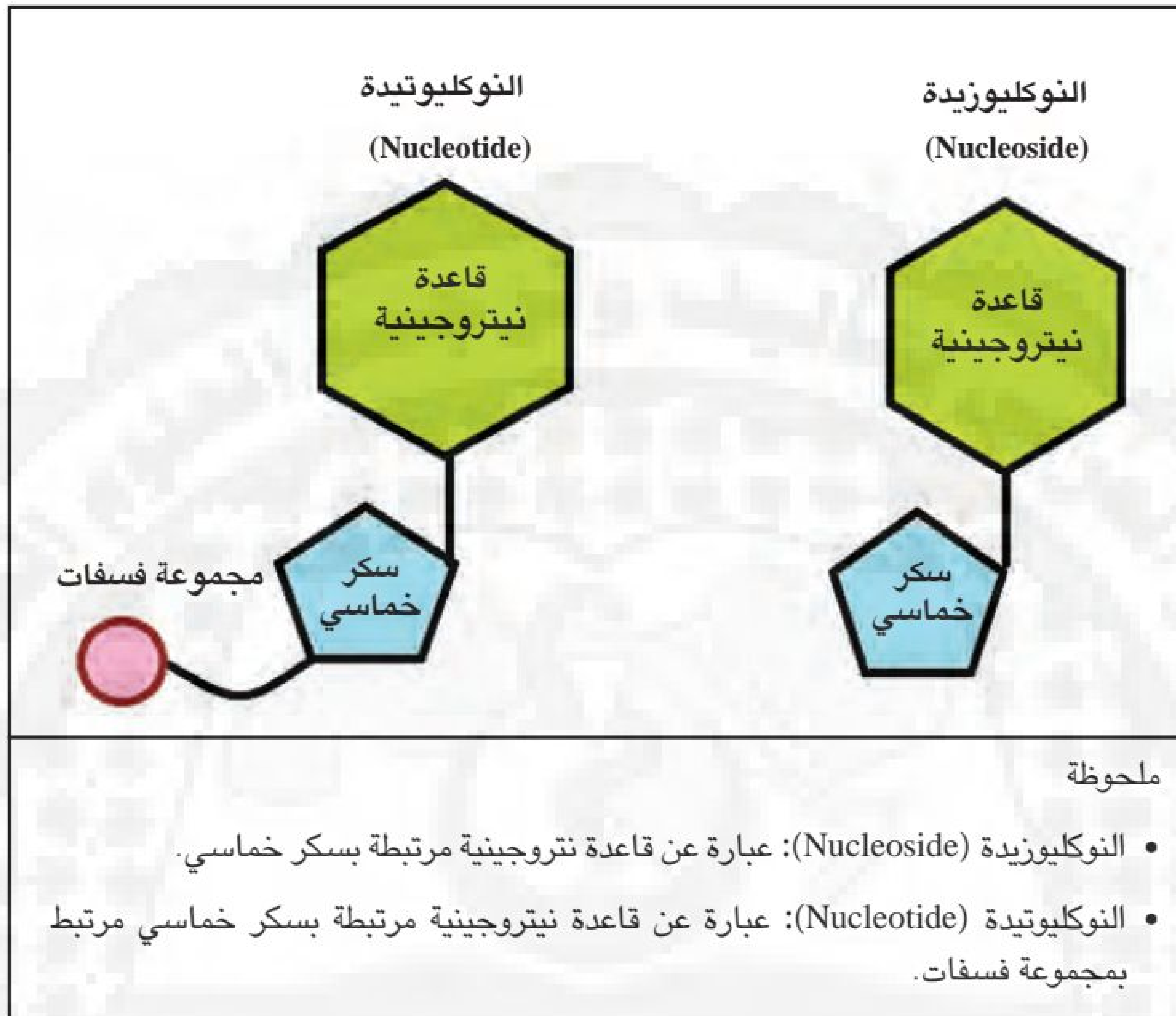
مضادات الفيروس المضخّم للخلايا

(1) الجانسيكلوفير (Ganciclovir): يُعد الجانسيكلوفير من مضادات الفيروسات، حيث يعمل بشكل تنافسي على تثبيط ارتباط الجوانوسين منقوص الأكسجين ثلاثي الفسفات مع بوليميراز الحمض النووي؛ مما يؤدي إلى إيقاف إنتاج الحمض النووي للفيروس.

(2) الفالجانسيكلوفير (Valganciclovir): يُعد الفالجانسيكلوفير أحد الأدوية المضادة للفيروسات، حيث يستخدم للوقاية من الإصابة بالفيروس المضخّم للخلايا *(Cytomegalovirus - CMV)* أو في معالجته، وخصوصاً المرضى المصابين بنقص المناعة، ويتحوّل الفالجانسيكلوفير في الجسم بشكل سريع إلى جانسيكلوفير (Ganciclovir) وهو الشكل الفعّال منه.

مضادات الفيروسات القهقرية

(1) مثبطات إنزيم النسخ العكسي النوكلوتيدية والنوكليوزيدية: وهي تقوم بتثبيط تخليق الحمض النووي للفيروسات القهقرية من خلال تثبيط إنزيم النسخ العكسي الفيروسي، ومن أمثلتها: الأباكافير (Abacavir)، واللاميفودين (Lamivudine)، والتينوفوفير (Tenofovir)، والزيدوفودين (Zidovudine).



ملحوظة

- النوكليوزيدة (Nucleoside): عبارة عن قاعدة نتروجينية مرتبطة بسكر خماسي.
- النوكليوتيدة (Nucleotide): عبارة عن قاعدة نيتروجينية مرتبطة بسكر خماسي مرتبط بمجموعة فسفات.

(2) مثبطات إنزيم النسخ العكسي غير النوكليوزيدية مثل: النيفيرابين (Nevirapine).

(3) مثبطات البروتياز : اللوبينافير (Lopinavir) أو الريتونافير (Ritonavir): وهي توليفة تُستخدَم لعلاج الإيدز بعد الإصابة الناتجة عن الوخز بالإبر ، وتحتوي على لوبينافير ، ويُوصَى باستخدامها عموماً بالاشتراك مع مضادات الفيروسات القهقرية الأخرى.

(4) مثبطات دخول الفيروس الإنفوفيرتيد (Enfuvirtide): وهو مركب كيميائي يُستخدم كدواء من فئة الأدوية المثبطة لاندماج وإدخال الفيروسات القهقرية مثل : فيروس نقص المناعة البشري داخل الخلايا.

(5) مثبطات الإنتيجراز: وهي فئة من الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية المصمَّمة، لمنع عمل إنزيم الإنتيجراز (Integrase)، وهو إنزيم فيروسي يُدخِل ويُدمِج الجينوم الفيروسي داخل الحمض النووي للخلية المضِيفة، ونظراً لأن هذا الاندماج يُعد خطوة حيوية في تكاثر الفيروسات القهقرية، إلا أن منعه يمكن أن يوقّف تكاثر

الفيروس، وقد تم تطوير مثبطات الإنتيجراز في البداية لعلاج عدوى فيروس العوز المناعي البشري، ولكن تم استخدامها فيما بعد لعلاج الفيروسات القهقرية الأخرى، ومن أمثلتها (Raltegravir)، و(Dolutegravir)، و(Bictegravir)، و(Cabotegravir).

مضادات الفيروسات الكبدية

(1) **الإنترفيرون ألفا:** يمنع مراحل مختلفة من تكاثر الفيروس، بما في ذلك دخوله، وإزالة غلافه، وتخليق الرنا المرسال ، والبروتين ، ويُستخدم في علاج عدوى التهاب الكبد B و C.

(2) **مضادات فيروس B:** وهي تضم عدداً من مجموعة نظائر النوكليوزيدات والنوكليوتيدات المثبطة لإنزيم النسخ العكسي الفيروسي (NRTIs)، مثل: الأديفوفير ديبيفوكسيل (Adefovir dipivoxil)، واللاميفودين (Lamivudine)، والإنتيكافير (Entecavir)، والتلبيفودين (Telbivudine)، والتينوفوفير (Tenofovir).

(3) **مضادات الفيروس C مثل :** الريبافيرين (Ribavirin): وهو مضاد للفيروسات يُوصف لحالات الإصابة الشديدة بالالتهاب الكبدي الفيروسي C ، حيث يُستخدم جنباً إلى جنب مع بيجنتيدفيدون ألفا 2b (Peginterferon alfa-2b) أو بيجنتيدفيدون ألفا 2b (Peginterferon alfa-2a).

مثبطات السوفوسبوفير (Sofosbuvir): وهي أدوية تُستخدم لعلاج عدوى التهاب الكبد الفيروسي C، حيث يمكن أن تعالج 90 % من حالات التهاب الكبد C من المرضى، وتعتمد آلية عملها على تثبيط بوليميراز الرنا الذي يستخدمه الفيروس المسبِّب التهاب الكبد الفيروسي C في تضاعف الرنا.

مضادات الأنفلونزا

(1) الأوسيلتاميفير (Oseltamivir): وهو مضاد للفيروسات يعمل عن طريق تثبيط النيورامينيداز الفيروسي (Neuraminidase)، وهو إنزيم يسمح بإطلاق الفيروسات من خلايا العائل حتى تصيب الخلايا الأخرى السليمة، ويُستخدم في معالجة أنفلونزا (A)، وأنفلونزا (B) والوقاية منهما، ويُباع تحت الاسم التجاري "تاميفلو" (Tamiflu) الشهير المضاد لأنفلونزا الطيور.

(2) الزاناميفير (Zanamivir): وهو مُضاد فيروسي مثبط للنيورامينيداز الفيروسي، ويُستعمل للوقاية من الأنفلونزا A، وB عند البالغين والأطفال ابتداءً من سن الخامسة، وقد أوصت به منظمة الصحة العالمية لعلاج فيروس الأنفلونزا H1N1 المشهور باسم أنفلوانزا الخنازير، وذلك لتقليله من الوفيات والحالات المرضية الوخيمة، والحد من فترة المكوث في المستشفى.

(3) الأمانتادين (Amantadine): كان هذا الدواء يُستعمل للوقاية من الأنفلونزا من النوع (A) أو معالجتها، لكنه لم يَعُد يُستخدم حالياً لهذا الغرض؛ نتيجة المقاوَمة الفيروسية المُوسّعة تجاهه. و تقتصر استخداماته الحالية على تخفيف لأعراض مرضى الشلل الرعاش.

(4) الريمانتيدين (Rimantadine): هو أحد الأدوية المضادة للفيروسات التي تُعطى عن طريق الفم، حيث يثبط عملية إزالة الغلاف الفيروسي؛ مما يعوق انطلاق الجينوم الفيروسي داخل خلايا العائل، ويُستخدم لعلاج عدوى فيروس أنفلونزا A ، وفي حالات نادرة الوقاية منه، وعندما يُعطى خلال اليومين الأولين من ظهور أعراض الأنفلونزا فإنه يقلل من فترة الإصابة، ويخفّف من شدة الأعراض.

المجموعة الخامسة: مضادات الكائنات الأولية

الأدوية المضادة للملاريا

هناك أربعة أنواع رئيسية من البلازموديوم (المُتَصَوِّرَة) مسؤولة عن إصابة الإنسان بمرض الملاريا، وهي: المُتَصَوِّرَة المَنْجلِيَّة *(Plasmodium falciparum)*، والمُتَصَوِّرَة البَيضَوِيَّة *(Plasmodium ovale)*، والمُتَصَوِّرَة النَّشيطَة *(Plasmodium vivax)*، والمُتَصَوِّرَة الملارية *(Plasmodium malariae)*، وعلى الرغم من قدرتها على إصابة الإنسان بالملاريا، إلا أن المتصورة المنجلية وحدها تتسبب في معظم المضاعفات الخطيرة والوفيات المتعلقة بالملاريا. ويختلف تأثير الأدوية المضادة للملاريا بحسب نوع الطفيل المسؤول عن العدوى، وكذلك الطور أو المرحلة التي يوجد بها هذا الطفيل ضمن دورة حياته، وتنقسم الأدوية المضادة للملاريا بحسب آلية عملها الاختيارية التي تؤثر في أطوار حياة الطفيلي المختلفة إلى ما يأتي:

- مبيدات الشيزونتات النسيجية: وهي الأدوية التي تقضي على الشيزونتات النسيجية، أو الأطوار الكامنة في الكبد، مثل: البريماكوين (Primaquine).

- مبيدات الشيزونتات الدموية: وهي الأدوية التي تؤثر في الشيزونتات الدموية، مثـل : الكلـوروكويـن (chloroquine)، والأموديـاكويـن (Amodiaquine)، والبروجوانيل (Proguanil)، والبيريميثامين (Pyrimethamine)، والمفلوكوين (Mefloquine)، والكينين (Quinine).

- مبيدات الجاميتات: وهي الأدوية التي تمنع انتقال العدوى إلى البعوض من خلال تدمير الجاميتوسيتات (الأطوار الجنسية) في الدم، مثل: البريماكوين الذي يُستخدم في علاج عدوى المتصورة المنجلية، والكلوروكوين الذي يُستخدم في علاج الأنواع الثلاثة الأخرى السابق ذكرها.

- مبيدات السبورونت: وهي الأدوية التي تجعل الجاميتوسيتات غير مُعدية في البعوض، مثل: البيريميثامين، والبروجوانيل.

والجدير بالذكر أن هـذه الأدويـة لا تمنع العـدوى باسـتثناء البيريميثامـين، والبروجوانيل: وذلك نظراً لأنهما يمنعان نضج الشيزونتات الكبدية في عدوى المتصورة المنجلية، كما يجب العلم أن مبيدات الشيزونتات الدموية تقوم بتدمير البلازموديات الجائلة في الدم، في حين يُدمِر البريماكوين الطور الكامن الموجود في الكبد لكلٍّ من عدوى المتصورة النشيطة، والبيضوية.

الكلوروكين: تُعتبر آلية العمل لهذا الدواء غير معروفـة بوضوح، وتعتمد السُّمية الاختيارية ضد طفيليات الملاريا على آلية تركيز الكلوروكوين فـي خلايا الطفيلي ، حيث يكـون تركيـز الكلوروكويـن فـي كريات الدم الحمـراء الطبيعيـة أعلـى بـ (10-20) مرة من تركيز البلازما، بينما في الكريات الحمراء المحتوية على الطفيلي يزداد التركيز حـوالي 25 ضِعْفاً عـن التركيز الذي يوجـد في كريات الدم الحمراء الطبيعية.

الاستخدامات السريرية: يُستخدم هذا الدواء في علاج هجمات الملاريا الحادة الناتجة عن الأنواع الأربعة سابقة الذكر ما عدا سلالات المتصورة المنجلية المُقاوِمة له، كما يُستخدم أيضاً في الوقاية من جميع أنواع الملاريا ما عدا المناطق التي تكون فيها سلالات الملاريا مُقاوِمة لـ (4 - أمينوكوينولينات).

الآثار الجانبية : من الممكن حدوث أعراض معوية معدية، وصداع خفيف، وحكة، وفقدان للشهية، وتوعك، وشَرَى، ولكن هذه الأمور قليلة الحدوث، وقد تساعد الجرعات التراكمية الإجمالية الكبرى في تطوّر اعتلال الشبكية غير القابل للاعتكاس، وتغيم الرؤية، وتسمم الأذن، واعتلال العضلات

موانع الاستخدام: يُمنع استخدام هذا الدواء للمرضى الذين لديهـم تاريخ سابق لتضرر الكبد، وتعاطي الكحول، والاضطرابات العصبية والدموية، والصدفية، والبيرفيرية، حيث قد يؤدي ذلك إلى حدوث نوبات حادة من هذه الأمراض.

البريماكوين: يُعد هذا الدواء فعّالاً ضد الأطوار الكبدية المتأخرة مثل: الأطوار الكامنة، والشيزونتات الخاصة بالمتصورة النشيطة، والبيضوية، ومن ثَمَّ يُستخدم في المعالجة الجذرية لهذه العداوى، كما يُعد البريماكوين شديد الفعّالية ضد أطوار المتصورة المنجلية الابتدائية خارج كريات الدم الحمراء، وعندما يُستخدم للوقاية من العدوى مع الكلوروكوين، فإنه يحمي من المتصورة النشيطة، والبيضوية، إضافة إلى ذلك فهو مبيد للجاميتوسيات الخاصة بالأنواع الأربعة من الملاريا.

الآثار الجانبية: يتحمل الجسـم هـذا الدواء جيداً، ولكن قليلاً ما يتسبب في الغثيان، والألم أعلى المعدة، وتقلصات البطن، والصداع، وتُعد الآثار الجانبية الخطيرة مثل: نقص كريات الدم البيضاء، وندرة الخلايا المحببة نادرة الحدوث.

الكوينين: تُعد آلية عمل الدواء غير مفهومة، لكنه يُستخدم لمعالجة الحالات الشديدة من عدوى المتصورة المنجلية بالحقن، والمعالجة الفموية لعدوى المتصورة المنجلية المقاوِمة للكلوروكوين، والوقاية من الملاريا.

الآثار الجانبية: غالباً ما يتسبب الكوينين في الغثيان، والقيء، وانخفاض سكر الدم، وأعراض التسمم بالكينا (Cinchonism) التي تشمل الصداع، والغثيان، واضطرابات الرؤية، والدوخة، وطنين الأذن، ونادراً ما تحدث أعراض السمية الشديدة مثل: الحمى، والأعراض المعدية المعوية، والصمم، وتأثيرات الجهاز العصبي المركزي مثل: الالتباس، والإغماء، وكذلك الأعراض الشبيهة بتسمّم الكوينيدين (Quinidine).

البروجوانيل، والبيريميثامين: يُعد كلٌّ من البروجوانيل (Proguanil)، والبيريميثامين (Pyrimethamine) من مثبطات إنزيم مختزلة ثنائي الهيدروفولات، ويتم امتصاصهما ببطء من القناة الهضمية، ولكن بكميات كافية، ويُعد الدواءان

مبيدين للشيزونتات الدموية الناتجة عن السلالات الحساسة من الأنواع الأربعة للملاريا السابق ذكرها، ولدى البروجوانيل (وليس البيريميثامين) تأثير واضح على الأطوار النسيجية الابتدائية للمتصورة المنجلية الحساسة للدواء، ومن ثَمَّ قد يكون له تأثير وقائي. وقد تم الإبلاغ عن وجود مُقاوَمة بواسطة المتصورة المنجلية لكلا الدواءين عالمياً، ووُجدت أيضاً مقاوَمة من المتصورة النشيطة، ولكن بشكل أقل حِدة.

السلفونات والسلفوناميدات: لدى السلفوناميدات والسلفونات تأثير مبيد للشيزونتات الدموية التي تسببها المتصورة المنجلية، وذلك من خلال تثبيط تخليق حمض ثنائي الهيدروفوليك ، ولكن هذه الأدوية لها تأثير ضعيف ضد الشيزونتات الدموية للمتصورة النشيطة، كما أنها غير فعّالة ضد الجاميتوسيتات، أو الأطوار الكبدية للمتصورة المنجلية، والمتصورة النشيطة، وعندما يتم إعطاؤها بالاشتراك مع أحد الأدوية المثبطة لتخليق حمض الفوليك يتم تعطيل مسارات تخليق حمض الفوليك في البلازموديات الحساسة.

البيريميثامين ـ سلفادوكسين (fansidar): يُمتص البيريميثامين ـ سلفادوكسين جيداً في الجسم، ويصل إلى أعلى تركيز بالبلازما في خلال (2-8) ساعات، ويتم إخراجه بشكل رئيسي عن طريق الكلى، وتبلغ متوسط فترات عمر النصف حوالي 170 ساعة للسلفادوكسين، و(80-110) ساعات للبيريميثامين، ويُعد البيريميثامين ـ سلفادوكسين فعّالاً ضد سلالات معينة من المتصورة المنجلية، ولكن يجب إعطاء الكوينين المرضى ذوي الحالات الحرجة؛ لأن الفانسيدار بطيء في تأثيره، كما أنه لا يُعد فعّالاً في علاج المتصورة النشيطة.

المفلوكوين: يُعد المفلوكوين عاملاً وقائياً وعلاجياً ضد المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكوين، والمقاومة لعديد من الأدوية الأخرى المضادة للملاريا، كما أنه يُعد فعّالاً أيضاً في الوقاية من أنواع المتصورات البيضوية، والنشيطة، والملارية، ويتشابه المفلوكوين في تركيبه الكيميائي مع الكوينين، ويمكن إعطاؤه فقط عن طريق الفم؛ نظراً لأنه يُحدِث تهيجاً موضعياً شديداً إذا ما أُعطي حقناً، ويتم امتصاص هذا الدواء جيداً بالجسم، ويرتبط بشدة ببروتينات البلازما، ويتركّز في كريات الدم الحمراء، ويتوزّع بشكل كبير في الأنسجة بما في ذلك أنسجة الجهاز العصبي المركزي، ويتم التخلّص منه عن طريق الكبد ، كما يتم إخراج نواتج أيضه الحمضية بشكل بطيء عن طريق البراز بشكل رئيسي، وتتراوح فترة عمر النصف الخاصة به ما بين (13-33) يوماً تقريباً، وتقل في مرضى الملاريا الحادة، ولدى المفلوكوين تأثير

مبيد للشيزونتات الدموية التي تسببها المتصورة المنجلية، والمتصورة النشيطة، وقد تم الإبلاغ عن وجود مقاوَمة منخفضة الدرجة وعشوائية لهذا الدواء في بعض البلدان مثل: إفريقيا، وجنوب شرق آسيا، ويُمكن أن تتطور مقاوَمة المتصورات لهذا الدواء بسرعة لدرجة أنه قد تم اكتشاف سلالات مقاوِمة للدواء في بلدان لم يُستخدم الدواء فيها من قبل.

الدوكسيسيكلين: يُعد الدوكسيسيكلين فعّالاً بشكل عام ضد المتصورة المنجلية المقاوِمة لعديد من الأدوية، وهذا الدواء يُعد أيضاً فعّالاً ضد الأطوار الدموية الناتجة عن أنواع المتصورات الأخرى، ولكن ليس ضد الأطوار الكبدية، وفي علاج الملاريا الحادة يتم استخدامه بالاشتراك مع الكوينين.

الهالوفانترين: يُعد الهالوفانترين هيدروكلوريد مبيداً فموياً للشيزونتات الخاصة بالأنواع الرئيسية الأربعة من الملاريا؛ ونظراً لأن الطعام الدهني يزيد من امتصاصه بمعدل ستة أضعاف، فلا يجب إعطاؤه المريض لمدة ساعة قبل تناول الطعام، ولمدة ثلاث ساعات بعد تناوله؛ حتى لا يحدث تسمم، ويتم إخراج الهالوفانترين بشكل رئيسي عبر البراز.

الكينجاوسو (Qinghaosu) أو (الأرتيميسينين) (Artemisinin) ومشتقاته : تُعد هذه الأدوية مفيدة بشكل خاص في علاج الملاريا المنجلية الدماغية، ولكن من ضمن آثارها الجانبية آلام البطن، والإسهال.

الأدوية المستخدمة في علاج الأميبات

تُعد داء الأميبات العدوى التي تنتج عن الطفيلي الأولي المُسمّى إنتاميبا هستولتيكا أو *(Entamoeba histolytica)*، ويُطلق عليه أيضاً المُتَحَوِّلَة الحالَّة للنُّسُج، وإنتاميبا الدوسنطاريا، وأميبا الزّحار، والمُتَحَوِّل الحَالّ للنَّسِيج، وتتمثل العدوى في هيئة عدوى معوية حادة (الزّحار)، وأعراضها من خفيفة إلى معتدلة، أو عدوى معوية من دون أعراض، أو وَرَم أَميبِيّ، أو خرّاج كبدي، أو نوع آخر من العدوى خارج الأمعاء. ويعتمد اختيار الدواء على العرْض السريري، ومكان الإصابة، سواء كان في التجويف المعوي، أو في الأنسجة، والجدير بالذكر أن جميع العقاقير المضادة للأميبا تعمل ضد تروفوزويتات الإنتاميبا هستولتيكا، ولكن معظمها ليست فعّالة ضد الطور المُتكيِّس، وتُصنّف الأدوية المضادة للمكروبات إما كمبيدات للأميبا الموجودة بالأنسجة، أو مبيدات للأميبا الموجودة بالتجاويف مثل: التجويف المعوي.

النيتروإيميدازولات

الميترونيدازول: يتم اختزال مجموعة النيترو في الميترونيدازول كيميائياً عن طريق الفيرودوكسين (Ferredoxin) داخل الكائنات الحساسة، وتكون نواتج الاختزال مسؤولة عن قتل الأميبا من خلال التفاعل مع عديد من الجزيئات الكبيرة (Macromolecules) داخل الخلايا الأميبية المختلفة، وبسبب قصر فترة نصف عمر المترونيدازول يجب أن يُعطى كل ثماني ساعات، ويُعد المترونيدازول فعّالاً ضد داء الأميبات، وداء المُشَعَّرات البولي التناسلي (Urogenital Trichomonase)، وداء الجيارديات، والعداوى اللاهوائية، والتهاب اللثة التقرحي الحاد ، وآكِلَة الفم (Cancrum Oris)، وقُرَح الفراش (Decubitus ulcers)، والتهاب المهبل الجرثومي، وعدوى جرثومة المعدة الملوية البوابية، وتشمل مشتقات النيتروإيميدازول الأخرى: التينيدازول، والأورنيدازول، ولهذين الدواءين آثار جانبية مماثلة للمترونيدازول، ولكن باستثناء التينيدازول وُجد أن فعّالية النيتروإيميدازولات الأخرى تقل عن الميترونيدازول في علاج داء الأميبات.

الكلوروكين: يصل الكلوروكين إلى تركيزات عالية وفعّالة للغاية في الكبد عندما يُعطى مع الإيميتين لمعالجة خرّاج الكبد الأميبي أو الوقاية منه، ويُعد الكلوروكين غير فعّال ضد الأميبا التجويفية.

الإيميتين أو الديهيدروإميتين: يتم إعطاء الإيميتين أو الديهيدروإميتين عن طريق الفم، ويُخزَّن هذان الدواءان في المقام الأول في الكبد، والرئتين، والطحال، والكلى، ويتم التخلّص منهما ببطء عن طريق الكلى، ويكون هذان الدواءان فعّالين فقط ضد الأَتْروفة (الطور النشيط من دورة حياة الأميبا) حيث يتم القضاء عليها مباشرة، ويُستخدمان في مرض الأمعاء الحاد (الزّحار الأميبي) حيث يُعطيان عن طريق الحقن.

الآثار الجانبية: الخراريج العقيمة، والألم وضَعْف العضلات في منطقة الحقن، ولا ينبغي استخدام الإيميتين والديهيدروإميتين في المرضى الذين يعانون مرض القلب (لأن لهما تأثيراً ساماً في القلب) أو الكلى، أو في المرضى الذين لديهم تاريخ من التهاب الأعصاب، أو في الأطفال الصغار، أو مَنْ يعانون خراريج الكبد، ويُحظر استخدامهما أيضاً في أثناء الحمل.

الديلوكسـينايد فيـوروات: يُعـد الديلوكســينايد فيــوروات مبيــداً مباشراً للأميبا، ولكن آلية عمله غير معروفة، ويتفكك الديلوكسينايد فيوروات في الأمعاء إلى ديلوكسينايد، وحمض الفيورويك (Furoic acid)، ويُمتص حوالي 90% من الديلوكسينايد بسرعة، ثم يُقترن بحمض الجلوكورونيك ، حيث يُفرز المُركَّب الناتج بسرعة في البول، ويُعد الجزء غير المتصّ مـن الديلوكسينايد المادة المضادة للأميبا، ويتـم استخدام الديلوكسينايد فيوروات في علاج العداوى الأميبية عديمة الأعراض، والمرض المعوي الخفيف، وكعلاج إضافي مساعد مع الأدوية الأخرى المضادة للأميبا.

الأيودوكينول: يُعد الأيودوكينول فعّـالاً ضد الأميبا الموجــودة فــي تجـويف الأمعاء ولكن ليس ضد التروفوزويتات الموجودة في الجدار المعوي، أو الأنسجة خارج الأمعاء، وتُعد آلية عمل الأيودوكينول ضد التروفوزويتات غير معروفة.

كبريتات الباروموميسين : يُعد الباروموميسين دواء بديلاً لعلاج داء الأميبات غير المصحوب بأعراض، وفي المرض المعوي الخفيف إلى المعتدل ، ويُستخدم كدواء بديل لعلاج الأميبا التجويفية بالتزامن مع الميترونيدازول.

المضــادات الحيويــة الأخــرى: يكون لدى بعـض التتراسيكلينات (الأوكسي تيتراكسيكلين) فعّالية ضد الأميبا، ولكنها ضعيفة جداً إذا ما قُورنت بالمضادات الأميبية الأخرى، لكنها ربما تكون مفيدة إذا أُعطيت كعامل مساعد مع مبيدات الأميبا التجويفية، ويُعد الإريثروميسين أيضاً مبيداً للأميبا التجويفية، ولكن بشكل ضعيف.

الأدوية المستخدمة في علاج داء الجيارديات، وداء المشَعَّرات

يُعد الميترونيدازول دواء الخط الأول المفضَّل لعلاج كلٍّ من داء الجيارديات، وداء المشَعَّرات (Trichomonase)، ويُعد التينيدازول دواء الخط الثاني البديل.

الأدوية المستخدمة في علاج داء الليشمانيات

تحدث العدوى بداء الليشمانيات الجلدي، وداء الليشمانيات الجلدي المخاطي؛ نتيجة الطفيليات مـن جنـس الليشـمانيا، وتُعد معالجــة داء الليشــمانيات مـن الأمور الصعبة، وذلك بسبب سمّية الأدوية المســتخدمة ، والدورات الطويلة للعـــلاج،

وفشله، والحاجة المتكررة لدخول المستشفى، ويُعد الصوديوم جلوكونات أنتيموني (ستيبوجلوكونات الصوديوم) الدواء المفضَّل، وتشـمل الأدوية البديلة: الأمفوتريسين B، والبنتاميدين.

الأمفوتريسين B: يتم حقن الأمفوتريسين B (Amphotericin B) ببطء عن طريق الوريد، وهنا يجب مراقبة المرضى عن كَثَب في المستشفى؛ لأن آثاره الجانبية التي ربما تحدث قد تكون خطيرة.

الأدوية المستخدمة في علاج الالْتِهاب الرئَوِيّ بالمُتَكَيِّسَة الجُؤْجُؤيَّة (Pneumocystis carinii pneumonia)، وداء التريبانوسوما

البنتاميدين: يُعطى البنتاميدين عن طريق الفم؛ لأنه لا يُمتص بشكل جيد من الجهاز الهضمي، ويترك الدواء الدورة الدموية بسرعة، وينتقل إلى الأنسجة، خصوصاً الكبد، والطحال، والكلى، ويتم إفراز الدواء ببطء من دون تغيير في لون البول، ويُعد البنتاميدين من الأدوية التي لا تعبر الحاجز الدموي المخي، ويُستخدم لعلاج داء الليشمانيات، وداء المثقبيات (التريبانوسوما)، ودَاء الـمُتَكَيّسات الرِّئَويَّة الجؤجؤية، وما زالت آلية عمل البنتاميدين المضادة للطفيليات غير معروفة جيداً، ولكن يُعتقد أن تأثيرات البنتاميدين العلاجية قد تحدث نتيجة تداخل الدواء مع تخليق حمض الدنا النووي، والحمض النووي الريبي، والفسفوليبيدات، والبروتينات.

المجموعة السادسة: مضادات الديدان الطفيلية

تُستخدم الأدوية المضادة أو الطاردة للديدان؛ للقضاء على الديدان الطفيلية أو تقليل أعدادها في الأمعاء أو أنسجة الجسم، وتُعد معظم الأدوية الطاردة للديدان ذات فعّالية نوعية ضد ديدان محددة، ومن ثَمَّ يجب تحديد نوع الديدان قبل بدء العلاج. وتشمل الأدوية المستخدمة ما يأتي :

الألبيندازول: يُستخدم الألبيندازول (Albendazole)، وهو طارد للديدان واسع الطيف لعلاج عدوى الدودة الدبوسية *(Pin worm)* ، وديدان الأسكاريس،

والإنكلستوما، وعـدوى شعريات الذيل، أو الديدان السوطية (*Trichuriasis*)، وداء الأسـطوانيـات (*Strongyloidiasis*)، وعـدوى الدودة الخطافيـة (*Hookworm*)، ويُعـد الألبينـدازول أيضاً الدواء المفضَّل لعـلاج الأطـوار المتكيسـة من الديدان (*Hydatid forms*)، وداء الكيسات المذنّبة (Cysticercosis)، وتتمثل آلية العمل في منع الألبندازول من امتصاص الجلوكوز في اليرقات والأطوار البالغة من الطفيليات الحساسة للدواء؛ مما يؤدي إلى استنفاد مخزون الجليكوجين لديها، وتقليل تكوين ثلاثي أدينوزين الفسفات (ATP)، والنتيجة هي شلّ حركة الطفيلي ومن ثَمَّ موته، ويسبب هذا الدواء تشوهات في الأجنة، ويُحظر استخدامه في أثناء الثلث الأول من الحمل.

ثنـائـي إيثيـل الكاربـامازيـن : يُسـتخدم ثنـائـي إيثيـل الكاربـامازيـن (Diethylcarbamazine) كخيار أول في عـلاج داء الفيـلاريات ، وداء اللوائيـات (Loiasis) ، وكثرة اليوزينيات الاستوائية (Tropical eosinophilia)، حيث يعطّل ثنائي إيثيل الكاربامازين حركة الفيلارية المكروية (Microfilariae)، ويغيّر هيكلها السطحي؛ مما يجعلها أكثر عُرضةً للتدمير بواسطة الآليات الدفاعية المناعية في جسم المضيف، أما آلية العمل ضد الديدان البالغة فغير معروفة.

الأيفرمكتين: يُعد الإيفيرمكتين (Ivermectin) الدواء المفضَّل في العلاج الفردي والشامل لداء كلابية الذنب (Onchocerciasis)، وداء الأسطوانيات، وداء الفيلاريات البانكروفتية، وداء هجرة اليرقات الجلدية، وداء الجَرَب، حيث يقوم الإيفيرمكتين بشـلّ مفصليـات الأرجـل (Arthropods)، والديدان الخيطية (Nematodes) عن طريق تضخيم إرسال الإشارات المتواسطة بواسطة حمض الجاما أمينو بيوتريك (GABA) في الأعصاب الطرفية، وفي داء الكلابية المذنبة يكون الإيفيرمكتين مبيداً للفيلاريات المكروية، ويؤثر في عملية تخليق الأجنة، أما آلية عمل الإيفيرمكتين على الفيلاريات المكروية فغير معروفة.

الليفاميسول: يُعد الليفاميسول شديد الفعّالية في القضاء على ديدان الأسكاريس، ولكن لديه فعّالية متوسطة ضد كلا النوعين من الدودة الخطافية.

الميبندازول: يكون لدى الميبندازول (Mebendazole) تأثير طارد للديدان واسع الطيف، وآثاره الجانبية قليلة الحدوث، وتعتمد آلية عمله على تثبيط تخليق النبيبات المكروية (Microtubules) في الديدان الخيطية، ومن ثَمَّ يُضعِف بشكل غير قابل للاعتكاس امتصاص الجلوكوز، ونتيجة لذلك تُشل حركة الطفيليات المعوية، وتموت ببطء.

الميتريفونات: يُعد الميتريفونات (Metrifonate) دواء آمناً وبديلاً لعلاج عداوى البِلْهارسيَّة الدَّمَوِيَّة (*Schistosoma haematobium*)، ويتم امتصاص الميتريفونات وهو مركب فسفاتي عضوي، سريعاً بعد تناوله عن طريق الفم، ويبدو أن الجسم يتخلّص منه عن طريق التحوّل اللا إنزيمي إلى الناتج الأيضي، أو المستقلب النشط (ديكلوروفوس) (Dichlorvos)، ويتم توزيع الميتريفونات والمستقلب النشط بشكل جيد في الأنسجة، ويخرج من الجسم بالكامل خلال (24-48) ساعة.

النيكلوساميد: يُعد النيكلوساميد (Niclosamide) الخيار الأول في علاج معظم عداوى الديدان الشريطية، ويُمتص بشكل قليل جداً من الجهاز الهضمي، ويجب تعاطي الدواء في الصباح على معدة فارغة.

الأوكسامنيكوين: يُستخدم الأوكسامنيكوين (Oxamniquine) لعلاج عدوى ديدان البِلْهارسِيَّة المَنْسونِيَّة (*S mansoni*)، وهو علاج فعّال ضد كلٍّ من الأطوار الناضجة و غير الناضجة من تلك الديدان، وقد تم استخدام هذا الدواء على نطاق واسع للعلاج الجماعي، وجدير بالذكر أن الأوكسامنيكوين يتم امتصاصه بسهولة عن طريق الفم، ويتحمّل الجسم الدواء جيداً إذا تم تعاطيه مع الغذاء على الرغم من أن الغذاء يتسبب في تأخّر امتصاصه.

البيبرازين: تُعد أملاح البيبرازين أدوية بديلة في علاج عدوى ديدان الأسكاريس، إذ يسبب البيبرازين شللاً لحركة هذه الديدان عن طريق إعاقة الأستيل كولين في الوصلة العصبية العضلية، ومن هنا تصبح الديدان المستديرة مشلولة وغير قادرة على الحفاظ على وجودها داخل جسم المضِيف، ويتم طردها بفعل الحركة الدودية للأمعاء.

البرازيكوانتيل: يُعد البرازيكوانتيـل (Praziquantel) علاجاً فعّالاً لعـدوى البلهارسية بجميع أنواعها وغيرها من عداوى الديدان المَثْقوبة *(Trematode)*، والديدان الشريطية *(Cestode)*، بما في ذلك الأطوار المتكيسة (داء الكيسات المذنبة)، حيث يزيد عقار البرازيكوانتيل من نفاذية غشاء الخلية إلى الكالسيوم؛ مما يؤدي إلى انقباض ملحوظ ، يليه شلل في عضلات الدودة، إلى جانب ذلك تتشكل تغيرات في الشكل الظاهري للدودة الطفيلية، وتموت.

البيرانتل : يُعد البيرانتل (Pyrantel) علاجاً طارداً للديدان، واسع الطيف، وفعّالاً للغاية في علاج الدودة الدبوسية، والأسكاريس، ونظراً لأنه يُمتص بشكل ضعيف من الجهاز الهضمي يكون فعّالاً بشكل أساسي ضد الديدان المعوية، ويُعد كذلك فعّالاً ضد الأطوار الناضجة وغير الناضجة للديدان الطفيلية الحساسة للدواء داخل الأمعاء ، ولكنه ليس فعّالاً ضد الأطوار المهاجرة في الأنسجة أو البويضات، ويُعد الدواء عاملاً مُحصراً عصبياً عضلياً مزيلاً للاستقطاب ، ويزيد من انطلاق الأسيتيل كولين، ويثبط إنزيم الكولين إستراز؛ مما يؤدي إلى تحفيز مستقبلات العقد العصبية وشلل الدودة، و يتبع ذلك طرد الدودة من القناة المعوية للمضِيف.

السورامين: يُعد السورامين دواء بديلاً للقضاء على الطفيليات البالغة من نوع كُلَّابيَّة الذَّنب المُتَلَوِيَّة *(Onchocerca volvulus)*، كما يُعد الدواء الأمثل لعلاج المرحلة الدموية اللمفاوية من عدوى داء المثقبيات الإفريقية الناجم عن طفيل المِثْقَبيَّة البروسـيّة الجَامبيّـة *(T. brucei gambiense)* والمِثْقَبيَّة البروسـيّة الرُّوديسـيّة *(T. brucei rhodesiense)*، ويُعد السورامين مثبطاً غير نوعي للعديد من الإنزيمات. وتُعد الآثار الجانبية السامة متكررة وشديدة في بعض الأحيان، وتشمل: الغثيان، والقيء، والأرتيكاريا، والحمى، والسمية الكلوية، والتهاب الأعصاب الطرفية، وفقر الدم، واليرقان، والتهاب الجلد التقشيري؛ لذلك يجب تعاطي الدواء فقط تحت إشراف الأطباء ذوي الخبرة.

الثيابيندازول: يُعد الثيابيندازول (Thiabendazole) الدواء المفضَّل لعلاج داء الأسطوانيات (Strongyloidiasis)، ودواء بديلاً لعلاج داء هجرة اليرقات الجلدية، ويمكن أيضاً أن يُستخدم لعلاج داء الشَّعْرينات (Trichinosis) وداء هجرة يرقات

الأحشاء في غياب الأدوية الفعّالة الأخرى، ولم يَعُد يُوصى باستخدامه لعلاج عدوى الديدان الدبوسية، وديدان الأسكاريس، أو عدوى الديدان الخطافية ما لم تكن الأدوية الأكثر أماناً غير متوفرة، ويمتلك الثيابيندازول خصائص مضادة للالتهابات، وهي قد تكون عاملاً مهماً لقدرته على تخفيف الأعراض في بعض الأمراض الطفيلية، كما أن لديه تأثيراً معدِّلاً للمناعة يؤثر تحديداً في وظيفة الخلايا التائية، وله أيضاً تأثيرات خافضة للحرارة ومضادة للفطريات، ومبيدة كذلك للجرب، وربما يحدث تأثيره المبيد للديدان؛ نتيجة تداخله مع تراصّ النبيبات المكروية (Microtubule) من خلال تثبيطه لإنزيم مختزلة الفيومرات (Fumerate reductase).

المجموعة السابعة: العوامل الكيميائية المضادة للأورام (السرطانات)

تمثل العوامل المضادة للأورام أو الأدوية المضادة للسرطان فئة كبيرة ومتنوعة من الأدوية، فهي لها بشكل عام استخدامات محدودة ولكنها مهمة ، وغالباً ما يكون لها تأثير سام على الكبد ، وفيما يأتي نستعرض التصنيفات الرئيسية لهذه الأدوية:

عوامل المؤَلْكِلة: تُعد العوامل المؤلكلة فئة من الأدوية المضادة للأورام أو السرطان، وهي تعمل عن طريق تثبيط نسخ حمض الدنا النووي إلى الحمض النووي الريبي، ومن ثَمَّ إيقاف تخليق البروتين، وتقوم العوامل المؤلكلة بإحلال مجموعات الألكيل محل ذرات الهيدروجين في حمض الدنا النووي؛ مما يؤدي إلى تكوين روابط متقاطعة داخل سلسلة حمض الدنا النووي مما ينتج عنه تأثيرات سامة للخلايا، ويحدث هذا التأثير في جميع الخلايا ، ولكن العوامل المؤلكلة يكون تأثيرها الأساسي على الخلايا سريعة الانقسام التي ليس لديها وقت لإصلاح الأخطاء الحادثة في الحمض النووي. وتُعد الخلايا السرطانية من بين أكثر الخلايا تأثراً؛ لأنها تنقسم بسرعة فائقة، وتنقسم الخلايا المكوِّنة للدم ، والخلايا الجرثومية التناسلية ، والبطانية بسرعة أيضاً؛ مما يفسر حدوث الآثار الجانبية الشائعة للعوامل المؤلكلة، مثل : فقر الدم، وقلة الكريات الشاملة، وانقطاع الطمث ، وضَعْف تكوين الحيوانات المنوية ، وتلف الغشاء المخاطي المعوي، وتساقط الشعر، وزيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة. وتشمل العوامل المؤلكلة ما يأتي:

- مشتقات الإيثيل أمين، ومشتقات المثيل أمين، مثل: الألتريتامين (Altretamine)، والثيوتيبا (Thiotepa).

- مُعقدات البلاتين (Platinum Coordination Complexes)، مثل: الكاربوبلاتين (Carboplatin)، والسيسبلاتين (Cisplatin)، والأوكساليبلاتين (Oxaliplatin). (ملحوظة مهمة: عادة ما تُصنف هذه الأدوية على أنها عوامل مؤلكلة على الرغم من أنها لا تؤدي إلى ألكلة الحمض النووي، ولكنها تتسبب في تشابك حمض الدنا النووي بروابط تساهمية بآليات مختلفة.)

- خرادل النيتروجين (Nitrogen Mustards)، مثل : المكلوريثامين (Mechlorethamine)، والملفالان (Melphalan)، والسايكلوفوسفاميد (Cyclophosphamide)، والأيفوسفاميد (Ifosfamide)، والكلورامبيوسيل (Chlorambucil)،

- سلفونات الألكيل (Alkyl sulfonates)، مثل: البوسلفان (Busulfan).

- قلوانيات طبيعية، مثل: الترابكتيدين (Trabectedin).

- مركبات النيتروزويوريا (Nitrosoureas)، مثل : الكارميوستين (Carmustine)، واللومستين (Lomustine)، والبنداميوستين (Bendamustine)، والستربتوزوسين (Streptozocin).

- مركبات الترايازين (Triazenes)، مثل: الداكاربازين (Dacarbazine)، والبروكاربازين (Procarbazine)، والتيموزولوميد (Temozolomide).

المضادات الحيوية السامة للخلايا: وهي عديد من المركبات الكيميائية الطبيعية التي تعمل كمضادات حيوية، وأيضاً كمضادات للأورام السرطانية، وغالباً ما يتم وضع هذه المضادات الحيوية السامة للخلايا تحت تصنيف واحد، مع أن لها آليات عمل متنوعة ، ودواعي استخدام ، وآثاراً سامة مختلفة، ومن أمثلتها: البليوميسين (Bleomycin)، والداكتينوميسين (Dactinomycin)، والدونوروبيسين (Daunorubicin)، والدوكسوروبيسين (Doxorubicin)،

والإبيـروبيسين (Epirubicin)، والأيـداروبيسين (Idarubicin)، والميتـوميسـين (Mitomycin)، والميتوزانثـرون (Mitoxantrone)، والبليكاميسين (Plicamycin)، والفالروبيسين (Valrubicin).

مضادات الأيض: وهي مواد تتداخـل مع الأيض الطبيعي للخلايا؛ مما يؤدي إلى تلف الخلايا وموتها وتشمل: (1) مضادات الفـولات (Antifolates)، مثل: الميثوتريكسات (Methotrexate)، والبيميتريكسيد (Pemetrexed)، والبرالاتريكسات (Pralatrexate)، والتـرايميتـريكسـيت Trimetrexate) ، (2) ونظائـر البيوريـن (Purine Analogues)، مثـل: الآزاثيـوبـريـن (Azathioprine)، والكلادريبـين (Cladribine)، والفلودارابين (Fludarabine)، والميركابتوبيورين (Mercaptopurine)، والثيوجوانين (Thioguanine) ، (3) ونظائر البيريميدين (Pyrimidine Analogues)، مثل: الآزاسيتيدين (Azacitidine)، والكابيسيتابين (Capecitabine)، والسيتارابين (Cytarabine)، والديسيتابين (Decitabine)، والفلوكسوريدين (Floxuridine)، والفلوروبوراسيل (Fluorouracil)، والجيمسيتابين (Gemcitabine)، والترايفلوريدين أو التايبراسيل (Trifluridine/Tipracil).

مُعدِّلات الاستجابـة البيـولـوجيـة: ومن أمثلتها: الألديسـلوكين (IL-2)، أو (IL-2)(Aldesleukin)، والدنيـلوكين دفتيـوكس (Denileukin Diftitox)، والإنترفيرون جاما (Interferon Gamma).

الأجسام المضادة أحادية النسيلة: وهي أجسام مضادة لها درجة عالية من الخصوصية فهي تكون مُوجَّهة لهدف واحد ومُحدَّد لمسـتضد معـين، أو خلايا محددة مثل: الخلايا السرطانية ، ومن أمثلتها : الأليمتوزوماب (Alemtuzumab)، والأتيزوليزوماب (Atezolizumab)، والأفيلوماب (Avelumab) وغيرها.

مضادات الهرمونات

- مضـادات الأندروجـين، مثـل: الأبيراتيـرون (Abiraterone)، والأبالوتاميد (Apalutamide)، والبيكالـوتاميد (Bicalutamide)، والنيلوتاميد (Nilutamide)، والسايبروتيرون (Cyproterone)، والإنزالوتاميد (Enzalutamide)، والفلوتاميد

(Flutamide).

- مضادات الإستروجين (بما في ذلك مثبطات الأروماتاز)، مثل: الأناسترووزول (Anastrozole)، والإكسيميستان (Exemestane)، والفلوفسترانت (Fulvestrant)، والليتروزول (Letrozole)، والرالوكسيفين (Raloxifene)، والتاموكسيفين (Tamoxifen)، والتوريميفين (Toremifene).

مثبطات البروتين كيناز: تُعد مثبطات البروتين كيناز من مضادات الأورام الفريدة والفعّالة التي تستهدف على وجه التحديد كينازات البروتين التي تتبدّل طبيعتها في الخلايا السرطانية والتي تكون مسؤولة عن جزء من النمو غير الطبيعي الذي تتصف به هذه الخلايا، وتلعب كينازات البروتين ـ وهي عبارة عن بروتينات موجودة في كل مكان داخل الخلايا وعلى سطحها ـ أدواراً مهمة في مسارات الإشارات الخلوية المشاركة في التمثيل الغذائي، والاستجابة للإصابات، والتكيّف، والنمو ، والتمايز، وهي تعمل عن طريق إضافة مجموعة فسفات إلى البروتين على حمض أميني معين؛ مما يجعل البروتين أو الإنزيم نشطاً، ويحتوي الجينوم البشري على أكثر من 500 بروتين كيناز. ومن ضمن مثبطات البروتين كيناز: الأبيماسايكليب (Abemaciclib)، والأكالابروتينيب (Acalabrutinib)، والأفاتينيب (Afatinib).

والجدير بالذكر أن بروتين كيناز يشارك على وجه التحديد في نمو الخلايا وتكاثرها، وتمايزها، وقد تؤدي الطفرات فيها إلى نمو وانتشار الخلايا غير المنظَّم، وهو الصفة النموذجية للخلايا السرطانية، ولذلك يمثل بروتين كيناز الطافر هدفاً محدداً للعوامل المضادة للسرطان، وترتبط الفعّالية ونقص السمية المعمَّمة لمثبطات الكيناز بمدى انتقائيتها، وغالباً ما تتعلق سمّيتها بنقص قدرتها الانتقائية ، إما من خلال تأثيرها في الكيناز غير الطافر ، أو الكينازات الطبيعية قريبة الصلة بالكينازات الطافرة.

التاكسانات (Taxanes): تُعد التاكسانات أو التاكسويدات مثل: الكابازيتاكسيل (Cabazitaxel)، والدوسيتاكسيل (Docetaxel)، والباكليتاكسيل (Paclitaxel)، مجموعة من العوامل المضادة للأورام والتي لها آلية عمل فريدة تعتمد على تثبيط الانقسام الخلوي، وتُستخدم على نطاق واسع في علاج سرطان المبيض، والثدي،

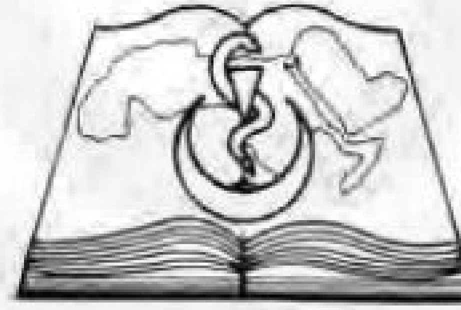
والرئة، والمريء، والبروستاتة، والمثانة، والرأس، والرقبة. وتتشابه التاكسانات مع قلوانيات الفينكا من حيث إنها ترتبط بالتوبولين (بروتين)، وتسبب تثبيط الانقسام الميتوزي، ومع ذلك فإن التاكسانات ترتبط بمواضع مختلفة عن المواضع التي ترتبط بها قلوانيات الفينكا، وتسبب تثبيط الانقسام عن طريق منع انحلال النبيبات الدقيقة (النبيبات الدقيقة ضرورية لمجموعة واسعة من الوظائف الخلوية، مثل: الحفاظ على بنية الخلية ، والتنقّل داخل الخلايا، وعديد من العمليات الخلوية بما في ذلك الانقسام الخلوي).

مثبطات التوبو أيزوميراز (Topoisomerase Inhibitors): يُعد كلٌّ من التوبوأيزوميراز II، و I إنزيمات طبيعية توجد في نواة خلايا الثدييات، وهي ضرورية للتضاعُف الطبيعي للحمض النووي، والانقسام الخلوي، وترتبط هذه الإنزيمات بحمض الدنا النووي، وتقوم بقصّ هيكل الفسفات الداعم للدنا (سواء في شريط واحد، أو في كلا الشريطين)، وذلك لإزالة العقد المتكوِّنة بالأشرطة؛ نتيجة زيادة جهد الشد والالتواء الناتج عن عملية التضاعف التي تتم من خلال إنزيم البوليميراز، ومن ثَمَّ تُستكمل عملية التضاعُف بكل سلاسة، وبمجرد زوال جهد الشد تقوم إنزيمات التوبو أيزوميراز بإصلاح القَطْع الذي أحدثته مُسبقاً، وقد وُجد أن نشاط هذه الإنزيمات يزداد بشكل خاص في الخلايا سريعة الانقسام مثل: الخلايا السرطانية، ولذلك فإن الأدوية المثبطة للتوبو أيزوميراز فعّالة في علاج السرطان، ولكنها للأسف غير نوعية؛ نظراً لأنها تؤثر في الخلايا الأخرى سريعة الانقسام بالجسم، وتنقسم مثبطات التوبو أيزوميراز إلى قسمين هما: مثبطات التوبو أيزميراز I مثل : الأيرينوتيكان (Irinotecan)، والتوبوتيكان (Topotecan)، ومثبطات التوبو أيزوميراز II مثل: الإيتوبوساید (Etoposide)، والتينيبوسايد (Teniposide).

قلوانيات الفينكا (Vinca Alkaloids) : تُعد قلوانيات الفينكا مثل: الفينبلاستين (Vinblastine)، والفينكريستين (Vincristine)، والفينوريلبين (Vinorelbine) من ضمن الأدوية المضادة للأورام، وهي تعمل عن طريق الارتباط بالتوبيولين داخل الخلايا، وهو الوحدة الفرعية البروتينية الأساسية للنبيبات الدقيقة التي تُعد مهمة في عديد من العمليات داخل الخلايا بما في ذلك الانقسام الخلوي، وتمنع قلوانيات الفينكا الخلايا

من الانقسام عن طريق إعاقة عملية الانقسام الميتوزي، كما أنها تمنع تخليق البيورين والحمض النووي الريبي؛ مما يتسبب في موت الخلايا سريعة الانقسام.

أدوية أخرى متنوعة: مثل: الأسباراجيناز (Asparaginase)، والبكساروتين (Bexarotene)، والإريبولين (Eribulin)، والإيفيروليماس (Everolimus)، والهيدروكسي يوريا (Hydroxyurea)، والإكسابيبيلون (Ixabepilone)، والليناليدوميد (Lenalidomide)، والميتوتان (Mitotane)، والأوماسيتاكسين (Omacetaxine)، والبوماليدوميد (Pomalidomide)، والتاجراكسوفسب (Tagraxofusp)، والتيلوتريستات (Telotristat)، والتمسيروليماس (Temsirolimus)، والثاليدوميد (Thalidomide)، والفينيتوكلاكس (Venetoclax).



الفصل الثامن

مجموعات متنوعة من الأدوية

نستعرض في هذا الفصل مجموعات مختلفة من الأدوية مع ذكر الأمثلة، وآلية العمل، والتأثير الفارماكولوجي، والاستخدام السـريري وكذلك، السُّمية، والآثـار الجانبية، وموانع الاستخدام لكل مجموعة على حِدة.

المجموعة الأولى: الأدوية المُدرة للبول

تُعد مدرات البول من الأدوية التي تعمل على زيادة إفراز البول، وتنقسم آلية عملها إلى :

1. التأثير الأسموزي الذي يمنع الأجزاء المنفِذَة للماء في النفرون من امتصاص الماء (مثل: المانيتول).
2. التداخل مع الإنزيمات (مثل: الأسيتازولاميد).
3. التداخـل مـع البروتينـات الغشـائية الناقلة (مثل : مركبات الثيازيد المُدرة للبول).
4. إحصار (منع) إعادة امتصاص أيونات الصوديوم والبوتاسيوم المتواسطة بالناقل (مثل: الفيوروسيميد).
5. التداخل مـع مستقبلات الهرمونـات فـي الخلايـا الظهاريـة الكلوية (مثل: السبيرونولاكتون)، وفيما يأتي نستعرض أنواع تلك الأدوية:

1. مدرات البول الأسموزية

الأمثلة: ومن مدرات البول الأسموزية المانيتول، واليوريـا، والأيزوسـوربيد، وهي أدوية خاملة من الناحية الفارماكولوجية، ويتم ترشيحها بواسـطة الكبيبات، ولا يُعاد امتصاصهـا بواسطة النفرونات مرة أخرى، ويحدث تأثيرها بشكل خاص في الأنبوب الداني.

آلية العمل:

1. تعمل على زيادة الأزمولارية لمحتويات الرشاحة البولية، ومن ثَمَّ تقلل من إعادة الامتصاص اللافاعل للماء.
2. تقلل من إعادة امتصاص الصوديوم.

الاستخدامات السريرية تُستخدم في حـالات:

1. الفشـل الكلـوي الحاد حيث يكون معدَّل الرشـح الكبيبي منخفضاً.
2. التـورّم الدماغي الحاد.
3. الزرَق (Glucoma).
4. تسريع إدرار البول عند تعاطي جرعات مفرطة من الأدوية.

موانع الاستخدام: الحالات المرضية التي يُحتبس فيها الصوديوم بالجسم بشكل كبير.

2. مثبطات الكربونيك أنهيدراز

الأمثلة: الأسيتازولاميد.

آلية العمل

- تثبيط إنزيم الكربونيك أنهيدراز مما يؤدي إلى:

ـ تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم.

ـ تقليل تركيز أيون الهيدروجين في تجويف الكلى، ومن ثَمَّ يزيد تركيزه في الدم.

ـ زيادة طرد أيونات البيكربونات، ونتيجة للتأثيـر في أيونات الهيدروجين والبيكربونـات يحـدث الآتي:

1. حماض الدم.
2. زيادة الأس الهيدروجيني البولي.
3. زيادة طرد البوتاسيوم (بسبب نقص أيونات الهيدروجين، إذ يُطرد البوتاسيوم بدلاً من الهيدروجين)، وانخفاض بوتاسيوم الدم بالتبعية.

الاستخدامات السريرية: تُستخدم في حـالات:

1. الزرَق.
2. قلونة البول (لتسهيل طرد الأحماض الضعيفة مثل: حمض اليوريك، والأسبرين، وغيرها).

السُّمية والآثار الجانبية: ومن آثاره الجانبية :

1. الحماض.
2. الحصوات الكلوية مع الاستخدام المزمن (بسبب طرد المواد المذيبة للحصوات مثل: السيترات).
3. نقص بوتاسيوم الدم.

موانع الاستخدام: يُمنع الاستخدام في حالات التليّف الكبدي؛ لأن قلونة البول تمنع طرد أيونات الأمونيوم (+NH4)؛ مما يسبب اعتلال الدماغ كبدي المنشأ.

3. مركبات الثيازيد المدرة للبول

الأمثلة: ومن مركبات الثيازيد المدرة للبول: د الكلوروثيازيد، والهيدروكلوروثيازيد، وهي تؤثر في الأنبوب البعيد (القاصي) .

آلية العمل: تثبيط عملية إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم والماء من خلال:

1. تثبيط إنزيم (Na+/K+ ATPase).
2. تثبيط نظام النقل المشترك للصوديوم والكلور (Na+/Cl- co-transport Sys-tem)
3. تثبيط نظام الكربونيك أنهيدراز [أي: أن لهذه المركبات تأثيراً أيضاً على الأنبوب الداني (القريب)].

التأثيرات الفارماكولوجية: ومن التأثيرات الفارماكولوجية لهذه المركبات:

1. زيادة طرد أيونات الصوديوم والكلور.
2. زيادة طرد أيونات البوتاسيوم؛ بسبب تراكم أيونات الصوديوم في الأنبوب البعيد؛ مما يحفز تبادل الصوديوم مع البوتاسيوم فيُطرد جزء من البوتاسيوم.

3. يُحفِّز نقص الصوديوم في الدم إفراز الألدوستيرون؛ مما يزيد بدوره من طرد مزيد من البوتاسيوم.
4. زيادة طرد المغنيزيوم.
5. تقليل طرد الكالسيوم والفسفات.

الاستخدامات السريرية: تُستخدم في علاج حـالات:

1. ارتفاع ضغط الدم وفشل القلب الاحتقاني؛ بسبب تقليلها لحجم الدم والمقاوَمة الوعائية الطرفية.
2. ارتفاع نسبة الكالسيوم في البول والذي لا يُعرف سببه؛ لأنها تقلل من طرد الكالسيوم في البول، ومن ثَمَّ تقلل تكوين الحصوات.
3. حدوث داء السكري كلوي المنشأ؛ بسبب تقليل حجم البلازما، وما يترافق معه من تقليل لمعدل الرشح الكبيبي.

السُّمية والآثار الجانبية: ومن الآثار الجانبية والسمية لهذه المركبات :

1. انخفاض مخزون البوتاسيوم.
2. ضَعْف تحمُّل الكربوهيدرات؛ بسبب ضَعْف إفراز الأنسولين.
3. زيادة حمض اليوريك بالدم؛ لأن هــذه المركبات تعمـل على إعادة امتصاصه؛ مما قد يحفز الإصابة بمرض النقرس الحــاد.
4. زيادة دهون الدم (مثل: الكوليستيرول، والبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL).
5. انخفاض الصوديوم بالدم.

موانع الاستخدام : يُمنع الاستخدام في الحـالات الآتية:

1. عند الإصابة بالتليّف الكبدي.
2. عند التعاطي المتزامن للديجوكسين؛ لأن هذه الأدوية تزيد من سمية الأخير؛ بسبب انخفاض مستويات أيون البوتاسيوم بالدم.
3. مع مرضى القصور الكلوي والمرضى المعرضين لخطر الإصابة بفرط دهون الدم.

4. مدرات البول العروية

هي مركبات قصيرة المفعول تعمل على تثبيط إعادة امتصاص كلوريد الصوديوم في الطرف الثخين الصاعد لعروة هنلي، وتُعد تلك المركبات الأكثر كفاءة من حيث التأثير المدر للبول مقارنة بأي مركبات أخرى ضمن مجموعة الأدوية المدرة للبول، ولا تؤثر في معدل الرشح الكبيبي .

الأمثلة: الفيوروسيميد، وحمض الإيثاكرينيك ، والبوميتانيد

التأثيرات الفارماكولوجية: ومن التأثيرات الفارماكولوجية:

1. إحصار إعادة امتصاص أيونات الصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد المتواسطة بالناقل.
2. تثبيط إنزيم الكربونيك أنهيدراز وهذا التأثير خاص بالفيوروسيميد، والبوميتانيد.
3. زيادة طرد أيونات البوتاسيوم؛ بسبب تعزيز التبادل بين أيونات الصوديوم والبوتاسيوم في الأنبوب البعيد.
4. زيادة طرد الكالسيوم، والمغنيزيوم.

الاستخدامات السريرية: تُستخدم هذه المركبات في علاج حالات:

1. الفشل الكلوي الحاد.
2. التورّم نتيجة تليّف الكبد، والمتلازمة الكلوية، أو فشل القلب الاحتقاني.
3. التورم الرئوي الحاد (تقلل بشكل سريع السوائل خارج الخلوية).
4. أزمة ارتفاع ضغط الدم المفرط .
5. زيادة كالسيوم الدم.

الآثار الجانبية والسُّمية: ومن آثارها الجانبية وسميتها :

1. انخفاض مخزون البوتاسيوم، والمغنيزيوم.

2. تسمّم خلايا الأذن.

3. ارتفاع حمض اليوريك بالدم.

4. ارتفاع نسبة السكر بالدم.

5. مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم

هي مركبات تزيد من طرد أيونات الصوديوم والكلور من دون أن تؤثر في أيونات البوتاسيوم.

الأمثلة:

1. مناهضات الألدوستيرون مثل : السبيرونولاكتون.
2. حاصرات قنوات الصوديوم مثل : الأميلورايد(Amiloride)
3. الترايامترين (Triamterene).

آلية العمل:

1. بالنسبة لمناهضات الألدوستيرون: تُحصِر هذه المركبات مستقبلات الألدوستيرون ، فتظل قنوات الصوديوم مغلقة، ويتم تثبيط إعادة امتصاص الصوديوم بواسطة البوتاسيوم.
2. بالنسبة لحاصرات قنوات الصوديوم: فتعمل على إحصار قنوات الصوديوم؛ مما يزيد من طرد الماء والصوديوم، وخفض فقد أيونات البوتاسيوم والهيدروجين.
3. بالنسبة للترايامترين فيعمل على تثبيط نظام (Na+/K+ ATPase)، ومن ثَمَّ يتم تثبيط التبادل بين أيونات الصوديوم والبوتاسيوم.

الاستخدامات السريرية: ومن استخدامات هذه المركبات السريرية : المحافظة على تركيز البوتاسيوم بالدم، وقد تُستخدم بالاشتراك مع مركبات الثيازيد، أو مدرات البول العروية للحماية عند انخفاض بوتاسيوم الدم.

موانع الاستخدام: يُمنع استخدامها مع فرط بوتاسيوم الدم، والقصور الكلوي.

المجموعة الثانية: الأدوية الخافضة لدهون الدم

تُستخدم الأدوية الخافضة لدهون الدم لعلاج ارتفاع دهون الدم الأولي أو الثانوي المنشأ، وتُستخدم هذه الأدوية إما بمفردها أو بالاشتراك مع بعضها، ولكن من الضروري أن يتزامن ذلك مع تقليل مدخول الجسم من الدهون ومراقبة السعرات الحرارية التي يتناولها الشخص، وتنقسم هذه الأدوية إلى:

1. النياسين (حمض النيكوتينيك)

هو دواء له قدرة واسعة على خفض دهون الدم، لكن استخداماته السريرية محدودة؛ بسبب تأثيراته الجانبية غير المرغوبة.

آلية العمل

- تثبيط تحلّل الدهون في الأنسجة الدهنية، وهو السبب الأولي لإنتاج الأحماض الدهنية الحرة الجائلة في الدم التي يستخدمها الكبد فيما بعد لتخليق الجليسريدات الثلاثية، فتكون المحصِّلة هي تثبيط تخليق الجليسريدات الثلاثية.
- تثبيط تكوّن البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (VLDL) الذي يُشتق من الجليسريدات الثلاثية.
- تثبيط تكوين البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) الغني بالكوليستيرول، والمُشتق من البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً.
- زيادة البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL).
- تنشيط إفراز مُنشِّط البلازمينوجين النسيجي، وتخفيض نسبة الفبرينوجين بالبلازما؛ مما يقلّل من احتمالية الجلطات المرتبطة بارتفاع دهون الدم وتصلب الشرايين.

الاستخدامات السريرية

- تخفيض مستويات كلٍّ من الجليسريدات الثلاثية، والكوليستيرول (أي: ارتفاع VLDL، و LDL على التوالي)
- عامل ذو فاعلية لرفع مستويات البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL).

الآثار الجانبية: الاحمرار الجلدي الشديد المصحوب بالشعور غير المريح بالسخونة والحكة.

2. مركبات الفبرات (Fibrates)

هي مشتقات من حمض الفبريك (Fibric Acid)، تُستخدم لخفض دهون الدم، لكن قلّ استخدامها عقب اكتشاف الستاتينات الأكثر كفاءة وأماناً، وأصبحت تُستخدم كخط علاجي ثانٍ، أو بالاشتراك مع خافضات دهون الدم الأخرى.

الأمثلة: ومن أمثلة هذه المركبات: الفينوفبرات (Fenofibrate)، والكلوفبرات (Clofibrate)، والجيمفبروزيل (Gemfibrozil).

آلية العمل

- تنشيط ليباز البروتين الدهني (Lipoprotein lipase)؛ مما يعمل على تقليل الجليسريدات الثلاثية في البلازما، وكذلك الكيلوميكرونات (Chylomicrons)، والبروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (VLDL).
- زيادة تركيز البروتين الدهني مرتفع الكثافة (HDL) ، وتخفيض مستوى الكوليستيرول بشكل معتدل.
- تخفيض مستويات الفبرينوجين بالبلازما.

الاستخدامات السريرية

- خفض الجليسريدات الثلاثية: يُستخدم الكلوفبرات والجيمفبروزيل في علاج النوع الثالث من فرط دهون الدم الذي تتراكم فيه جزيئات البروتينات الدهنية متوسطة الكثافة (IDL).
- حالات ارتفاع البروتين الدهني منخفض الكثافة (VLDL).
- حالات ارتفاع (VLDL) والكيلوميكرونات التي لا تستجيب للأنظمة الغذائية، أو الأدوية الخافضة لدهون الدم.

الآثار الجانبية

- اضطرابات الجهاز الهضمي، لكنها تخف مع استمرار العلاج.
- تكوين الحصوات المرارية؛ نتيجة زيادة طرد الكوليستيرول في العصارة المرارية.

- الأورام الخبيثة والوفيات الناتجة عنها (تم الإبلاغ عن ذلك خصوصاً مع الكلوفبرات).
- التهاب واعتلال العضلات (خصوصاً عند إعطاء الجيمفبروزيل واللوفاستاتين معاً).

التداخلات الدوائية: تتنافس مركبات الفبرات مع الكومارين على مواضع ارتباطه ببروتينات البلازما؛ مما يزيد من التأثير المضاد للتخثر الخاص بالكومارين، ومن ثَمَّ يجب تقييم مستويات البروثرومبين في أثناء المعالجة بهذه الأدوية.

موانع الاستخدام: يُمنع استخدام هذه المركبات في حالات: الحمل والرضاعة، والقصور الكلوي والكبدي، والمرضى الذين سبق لهم الإصابة بحصوات المرارة.

3. الراتنجات الرابطة للحمض المراري

الأمثلة: الكولستيرامين، والكولستيبول.

آلية العمل

- يُعد الكولستيرامين والكولستيبول راتنجات مُبادِلة للأنيونات السالبة، حيث يرتبطان بالأحماض المرارية سالبة الشحن والأملاح في الأمعاء الدقيقة، ويُشكِّلان جزئياً معقداً من الراتنج مع الصفراء، حيث يتم إخراجه في البراز؛ مما يمنع الأحماض المرارية من الرجوع مرة أخرى إلى الكبد من خلال الدورة الدموية المعوية الكبدية.
- يؤدي تخفيض تركيز الأحماض المرارية إلى تحفيز الكبد لتحويل الكوليستيرول إلى أحماض صفراوية، ويتم ذلك من خلال سحب الكبد لجزيئات البروتينات الدهنية منخفضة الكثافة الغنية بالكوليستيرول لاستغلال مخزونها من الكوليستيرول في إنتاج تلك الأحماض الصفراوية.
- تعمل على زيادة نسبة HDL في بعض المرضى.

الاستخدامات السريرية:

1. تُعد هذه الأدوية الخيار الأول لعلاج ارتفاع البروتين الدهني منخفض الكثافة جداً (LDL)، كما في النوع الثاني A، وB من فرط دهون الدم.
2. علاج الحكة في حالات الانسداد المراري.

الآثار الجانبية : ومن الآثار الجانبية لهذه الأدوية : حدوث اضطرابات بالجهـاز الهضمـي مثل: الإمساك، والغثيان، والغازات، وسوء امتصاص الفيتامينات الدهنية، وحمض الفوليك، والأسكوربيك مع الجرعات العالية.

التداخلات الدوائية: يتداخل الكولستيرامين والكولستيبول مع امتصاص بعض الأدوية مثل: التتراسـيكلين، والديجوكسـين، والفينوباربيتال، والوارفارين، ومركبات الثيازيد المدرة للبول، والأسبرين، والفلوفاستاتين.

4. البروبوكول

هو عامل خافض لدهون الدم، لكن وُجد أنه يخفّض تركيز البروتين الدهني مرتفع الكثافة HDL بشكل يفوق تخفيضه للبروتين الدهني منخفض الكثافة LDL ، فقلّ استخدامه في هذا الإطار، لكن فيما بعد لُوحظ أن له خواص مضادة للأكسدة تحمي من تصلّب الشرايين فزاد استخدامه.

آلية العمل: تثبيط أكسدة الكوليستيرول في جزيئات البروتين الدهني منخفض الكثافة، مما يبطئ من تكوين الخلايا الرغوية التي تترسّب على بطانة الشرايين وتسبب تصلب الشرايين .

الاستخدامات السريرية: يُستخدم هذا الدواء في :

1. علاج ارتفاع LDL، كما في النوع الثاني A، وB من زيادة دهون الدم.
2. بسبب أنه يقلّل البروتين الدهني عالي الكثافة، تم قَصْر استخدامه على الحالات التي تفشل معالجتها بالأدوية الأخرى الخافضة لدهون الدم.

الآثار الجانبية: ومن الآثار الجانبية : إطالة فترة QT، لذلك يُحظر استخدامه مع المرضى الذين يعانون متلازمة فترة QT الطويلة.

5. مثبطات مختزلة HMG-CoA

هـي عبارة عن مجموعة أدويـة جديـدة خافضـة لدهـون الدم تعتمـد آلـية عملها علـى تثبيط أول خطوة إنزيميـة فـي تخليـق الكوليسـتيرول، فهـي تُعد نظائـر هيكلية للمـادة الطبيعيـة الأوليـة التـي يتخلّق منهـا الكوليستيرول والمنشطة لإنزيم مختزلة

الهيدروكسي ميثيل جلوتاريل المُساعد Hydroxymethylglutaryl Co- A) (enzyme A Reductase، لكنها تتنافس على موضع ارتباط المادة الطبيعية بالإنزيم، وتعمل على إحصار ذلك الموضع.

الأمثلة: اللوفاستاتين، والبرافاستاتين، والسيمفاستاتين، والفلوفاستاتين.

آلية العمل:

1. تعمل هذه الأدوية على تثبيط إنزيم مختزلة الهيدروكسي ميثيل جلوتاريل المُساعد A (Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase)؛ مما يقلّل من تخليق الكوليستيرول، والبروتين الدهني منخفض الكثافة.
2. قد تزيد من نسبة البروتين الدهني مرتفع الكثافة في بعض المرضى، كما تُخفِّض الجليسريدات الثلاثية بشكل ضعيف.

الاستخدامات السريرية: تُستخدم هذه الأدوية في تخفيض مستويات الكوليستيرول المرتفعة في جميع حالات زيادة دهون الدم، وذلك بالاشتراك مع ممارسة الرياضة، وضبط النظام الغذائي، أو ربما إضافة أحد الأدوية الأخرى الخافضة لدهون الدم.

الآثار الجانبية:

1. اختلالات وظائف الكبد (لذلك يجب فحص وظائف الكبد مع العلاج)، لكن هذه الاختلالات تزول مع وقف تعاطي الدواء.
2. الاعتلال العضلي وتحلّل العضلات (انحلال الربيدات).

التداخلات الدوائية: تزيد مثبطات مختزلة (HMG-CoA) من مستويات الكومارين إذا أُعطيت بالتزامن معه، ومن ثَمَّ يجب فحص زمن البروثرومبين بشكل دوري (Prothrombin time).

موانع الاستخدام: يُمنع استخدام هذه الأدوية في حالات الحمل والرضاعة، ومع الأطفال، والمراهقين.

المجموعة الثالثة: الأدوية المُعالجة لفقر الدم

أولاً: فقر الدم الناتج عن نقص الحديد

يجب دائماً تحديد سبب فقر الدم، ونقص الحديد، ومعالجته كلما أمكن ذلك، وتتم معالجة فقر الدم الناجم عن نقص الحديد من خلال تناول الحديد عن طريق الفم، أو الحقن.

(i) تحضيرات الحديد التي تُؤخذ عن طريق الفم

يُفضَّل استخدام أملاح الحديد الثنائيـــة فقط؛ بســبب الامتصاص الأكثر كفاءة، وتُعد كبريتات الحديـدوز، والجلوكونـات، وفومـــارات الحديدوز مستحضرات الحديد الفموية الأكثر استخداماً، ويمكن امتصاص حوالي 25 % من الحديد الفموي الذي يُعطى كملح ثنائي ؛ لذلك يجب أن يكون صافي معدن الحديد الذي يُعطى يومياً حوالي (200-400) ملي جرام ، وذلك لمعالجة نقص الحديد، ويجب أن يستمر العلاج لمدة (3-6) أشهر، والجدير بالذكر أنه يمكن أن يسبب العلاج عن طريق الفم غثياناً وقيئاً، والشعور بعدم الراحة في منطقة فم المعدة، والبطن، وتشنجات، وإمساكاً، وإسهالاً.

(ii) تحضيرات الحديد التي تُعطى بالحقن

يجب أن يكون العلاج بهذه التحضيرات مخصصاً للمرضى غير القادرين على تحمّل الحديد الفموي أو امتصاصه، مثل: المرضى الذين يعانون فقدان الدم المزمن الذي لا يمكن علاجه بالحديد الفموي وحده، والمرضى الذين لديهم حالات مرضية مختلفة بعد استئصال المعدة، واستئصال الأمعاء الدقيقة، وداء الأمعاء الالتهابي، ومتلازمات سوء الامتصاص، ومن الأدوية التي تُعطى بالحقن ما يأتي مثل: (ديكستران الحديد، وسوربيتول الحديد)، وهذه التحضيرات يمكن إعطاؤها عن طريق الحقن العضلي العميق، أو في بعض الأحيان عن طريق الوريد، وقد يؤدي الحقن في الوريد إلى ردود فعل تحسسية شديدة، ومن ثَمَّ يجب تجنب ذلك إن أمكن، وتشمل الآثار الجانبية: الآلام الموضعية، وتلوُّن الأنسجة، والصداع، والدُّوار، والحمى، وآلام المفاصل، والغثيان، والقيء، والشَّرَى، وآلام الظهر، والتشنج القصبي، ونادراً حدوث الحساسية المفرطة والموت.

ثانياً: فقر الدم ضَخْم الأرومات

ينتج فقر الدم ضَخْم الأرومات (Megaloblastic anemia) إما نتيجة نقص فيتامين B12؛ بسبب الخلل في إفراز العامل الداخلي الضروري لامتصاص فيتامين B12، أو الاستئصال الجزئي أو الكلي للمعدة أو الأمعاء الدقيقة، أو الأمراض التي تصيب اللفائفي ، أو متلازمـات سوء الامتصاص التي تحدث في بعض الحالات المرضية مثل: داء الأمعاء الالتهابي، أو ربما يحدث هذا النوع من فقر الدم عن طريق نقص حمض الفوليك (بسبب قلة تناول الأغذية التي تحتوي على حمض الفوليك، وإدمان الكحول خصوصاً مع الإصابة بأمراض الكبد ، ومتلازمة سوء الامتصاص، والسرطان، والغسيل الكلوي، وكذلك في المرضى الذين يتناولون الأدوية التي تُضعِف الامتصاص أو التمثيل الغذائي لحمض الفوليك مثل: الفينيتوين ، وموانـع الحمل الفموية ، والأيزونيازيد ، والميثوتريكسات، ... إلخ).

طرق معالجة نقص فيتامين B12

تتم معالجة نقص فيتامين B12 بواسطة تحضيرات فيتامين B12 العلاجية التـي تشـمل: السـيانوكـوبالامـين (Cyanocoblamin)، والهيدروكسـيكوبالامـين (Hydroxycobalamin)، وتُستخدم سريرياً للوقاية والعلاج، وفي حالات نقص فيتامين B12 يجب إعطاء الفيتامين بالحقن، وعلى المرضى الذين يعانون فقر الدم الخبيث الالتزام بالعلاج مدى الحياة، والجدير بالذكر أن إعطاء حمض الفوليك في حالة نقص فيتامين B12 لن يمنع آلام الأعصاب على الرغم من أنه سيصحح بشكل كبير فقر الدم الناجم عن نقص فيتامين B12.

طرق معالجة نقص حمض الفوليك

يتم إعطاء حمض الفوليك بجرعة ملي جرام واحد فموياً في اليوم، ويجب أخذ مكملات حمض الفوليك عند التعرّض لمخاطر عالية بسبب نقصه ، كما هو الحال لدى النساء الحوامل، ومدمني الكحول، ومرضى فقر الدم الانحلالي، وأمراض الكبد، والمرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى.

المجموعة الرابعة: الأدوية المستخدمة في اضطرابات التخثّر

الإرقاء هو التوقّف التلقائي للنزف من وعاء دموي تالف، وتتم تلك العملية وفق الخطوات الآتية:

1. إصابة الأوعية الدموية .
2. التشنّج الوعائي .
3. التصاق الصفائح .
4. تراكم الصفائح .
5. إتمام سلسلة تفاعلات التخثر .
6. تكوين الفبرين، وعند وجود خلل في تلك الآلية يتم اللجوء إلى أحد الأدوية المانعة لتخثّر الدم، ويتم تصنيف الأدوية المانعة لتخثّر الدم على النحو الآتي:

1. مضادات التخثّر

- مضادات التخثّر التي تُعطى عن طريق الحقن (ذات التأثير السريع والمباشر) مثل: الهيبارين، وأشباه الهيبارين (Heparinoids).
- مضادات التخثّر الفموية (ذات التأثير البطيء وغير المباشر) مثل : مشتقات الكومارين على سبيل المثال: الوارفارين، والدايكومارول، ومشتقات الإندانديون (Indandione derivative) مثل: الفينينديون (Phenindione).

2. حالّات الفبرين

مثل: الستربتوكيناز "Streptokinase " ، واليوروكيناز "Urokinase"، والألتيبلاز "Alteplase " ، والريتيبلاز "Reteplase"، والتينكتيبلاز "Tenecteplase" .

3. مضادات الصفيحات (الصفائح) الدموية

مثل: الأسبرين (Aspirin)، و الكلوبيدوجريل (clopidogrel)، والدايبيريدامول جليكوبروتين (dipyridamole glycoprotein)، والأبيسيكسيماب (Abciximab) ، والتكلوبيدين (Ticlopidine).

1. مضادات التخثّر

أولاً: مضادات التخثّر التي تُعطى عن طريق الحقن

الهيبارين

آلية العمل: ينشط الهيبارين مضاد الثرومبين الثالث - antithrobimin III (AT III) الذي يثبط بروتياز عامل التخثّر، ومن ثَمَّ فهو يمنع تكوين جلطات الفيبرين، ويمنع تحويل الفيبرينوجين إلى الفيبرين، ويثبط نشاط عديد من العوامل اللازمة لتخثر الدم.

الاستخدامات السريرية: يُستخدم في علاج الجلطة الوريدية والوقاية منها، والرجفان الأذيني المصحوب بالجلطات، والوقاية من تجلّط الدم بعد العمليات الجراحية في جراحة القلب المفتوح، وفي حالات انسداد الشرايين، وأيضاً في علاج انسداد الشريان التاجي ، واحتشاء عضلة القلب الحاد، وانسداد الشرايين المحيطية.

التعاطي: يمكن إعطاء الهيبارين عن طريق الوريد أو تحت الجلد، ويكون تناول الدواء عن طريق الفم غير فعّال؛ لأن الهيبارين يعطله الحمض المعوي، كما يكون الامتصاص ضئيلاً بسبب الحجم الجزيئي الكبير ، ولا يجب إعطاء الهيبارين عن طريق الحقن العضلي، بسبب الخطر من تكوين ورم دموي في موضع الحقن.

الآثار الجانبية: ومن آثاره الجانبية حدوث النزف، حيث يُعد التأثير الجانبي الرئيسي لتناول الهيبارين، إضافة إلى تفاعلات الحساسية، وتساقط الشعر ، وهشاشة العظام، ونقص الصفيحات.

موانع الاستخدام: يُمنع استخدام الهيبارين للمرضى الذين لديهم حساسية منه ، أو مَنْ لديهم نزف نشط ، أو مرضى الهيموفيليا، وقلة الصفيحات ، والفرفرية ، وارتفاع ضغط الدم الشديد ، وللمرضى المصابين بالنزف داخل الجمجمة ، والتهاب الشغاف المُعدي ، والسل النشط ... إلخ.

ثانياً : مضادات التخثّر الفموية

الوارفارين: تم استخدام هذا المركب في الأصل كمادة سامة للقوارض، وهو من مشتقات الكومارين الأكثر استخداماً كعوامل مضادة للتخثر ، ويمكن اعتباره الدواء المفضَّل كمضاد للتخثّر عن طريق الفم.

آلية العمل: يمنع الوارفارين تحوّل الأيض الاختزالي لفيتامين K غير النشط إلى شكله النشط .

الحرائك الدوائية: يتم تناول الوارفارين عن طريق الفم على شكل ملح صوديومي، ويتوافر بيولوجياً بنسبة 100 %، ولهذا الدواء تأثير بطيء ، وعمر نصفي طويل في البلازما (36 ساعة)؛ لأن 99 % من الدواء يرتبط بالألبومين.

الاستخدامات السريرية: الوقاية من تجلّط الأوردة العميقة ومعالجته، وعلاج الرجفان الأذيني المصحوب بالجلطات، والوقاية من الانسداد الرئوي ومعالجته، وكجزء من علاج انسداد الشريان التاجي والوقاية من تكوين الجلطات بعد استبدال الصِّمَامات.

الآثار الجانبية : ومن آثاره الجانبية: حدوث التشوهات الخِلْقية إذا تم تعاطيه في أثناء الحمل ، وحدوث نزف لحديثي الولادة ، والاحتشاءات النزفية، والنخر الجلدي.

موانع الاستعمال : يشبه هذا الدواء الهيبارين، ولا ينبغي أبداً تناوله في أثناء الحمل.

التداخلات الدوائية: يزداد تأثير الوارفارين عند استخدامه مع الأدوية الآتية: السيميتيدين، والديسلفيرام، والمترونيدازول، والفينيل بيوتازون، والسيفالوسبورينات (الجيل الثالث)، بينما يقل تأثير الوارفارين عند استخدامه مع: الباربيتورات ، والكوليسترامين ، والريفامبيسين ، ومدرات البول ، وفيتامين K.

2. حالّات الفبرين

تقوم حالات الفبرين بحلّ الجلطات بسرعة بواسطة تحفيز تكوين البلازمين من البلازمينوجين، وتعمل جميع عوامل التخثّر المستخدمة حالياً بشكل مباشر، أو غير مباشر كمنشطات البلازمينوجين، وتشمل منشطات البلازمينوجين المستخدمة حالياً ما يأتي:

- الستربتوكيناز: وهو بروتين تم تصنيعه بواسطة المكورات العقدية، حيث يتحد مع البلازمينوجين لتحويله إلى البلازمين النشط.

- إنزيم اليوروكيناز (Urokinase) البشـري المركَّب بواســطة الكلى، والذي يحوّل البلازمينوجين مباشرة إلى البلازمين النشط..

- الأنستربتاز، وهو ستربتوكيناز بكتيري مع بلازمينوجين بشري.

- منشـط بلازمينوجـين الأنسجـة - (tPA)، حيث يُنشِّـط بشــكل خاص البلازمينوجين المرتبط بالفبرين.

دواعي استعمال حالَّات الفبرين: الصمات الرئوية المتعددة ، وتجلط الأوردة العميقة المركزية، واحتشاء عضلة القلب الحاد، ويُعد النزف وردود الفعل التحسسية من الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً لتلك الأدوية.

موانع الاستخدام: يُمنع استخدامه عند ارتفاع ضغط الدم الشديد ، وحدوث الرضوض القحفيـة الحديثة، وعند وجود تاريخ سابق للإصابة الدماغية.

3. الأدوية المضادة للصفيحات

يتـم تنظيـم وظيفــة الصفائح الدمويـة من خلال ثلاث فئات من المواد ، وهي :

- مواد خارج الصفيحات تتفاعل مع المستقبلات الموجودة بأغشية الصفيحات، على سبيل المثال: الكاتيكولامينات، والبروستاسكلين .

- مواد تتولّد داخل الصفيحات وتتفاعل مع المستقبلات الغشائية، على سبيل المثال: البروستاغلاندين E2 ، والسيروتونين.

- مواد تتولّد داخل الصفيحات، وتتفاعل معها مثل: الترومبوكسين A2، وأيونات الكالسيوم.

وتعمل الأدوية المضادة للصفيحات من خلال التأثير في إحدى هذه المواد، وتشمل مضادات الصفيحات : الأسـبرين (aspirin)، والتكلوبيديــن (ticlopidine)، والدايبيريدامول (dipyridamole).

الأسبرين (ASA)

يعمل الثرومبوكسان A2 (Thromoboxane A2) على تغيير شكل الصفيحات وتجميعها، وتتداخل الأدوية التي تقاوم هذا المسار (آلية العمل) مع تجميع الصفائح الدموية، ومن ثَمَّ إطالة وقت النزف، ويُعد الأسبرين في الجرعات المنخفضة النموذج الأولي لهذه الفئة من الأدوية، حيث يمنع تخليق الثرومبوكسان A2 عن طريق أستلة (Acetylation) إنزيم السيكلو أوكسيجيناز بشكل غير قابل للاعتكاس، ويُستخدم الأسبرين في الوقاية من احتشاء عضلة القلب، والسكتة الدماغية في المرضى المعرَّضين للخطر مثل: مرضى النوبات الإقفارية العابرة.

المجموعة الخامسة: الأدوية المانعة للنزف

تُستخدم الأدوية المانعة للنزف للسيطرة على النزف، أو الوقاية منه كما في حالات نقص عوامل التجلط التي قد تكون وراثية (مثل: مرض الهيموفيليا، أو الناعور)، أو مكتسبة (مثل: أمراض الكبد). وتشمل مانعات النزف ما يأتي:

(i) **فيتامين K:** وهو يُعد أحد الفيتامينات الذوّابة في الدهن، ويوجد بصفة أساسية في الخضراوات الورقية، كما يتم تخليقه بواسطة البكتيريا الموجودة في القناة الهضمية لدى الثدييات، ويتم إعطاؤه إما فموياً، أو داخل العضل، أو الوريد، وتعتمد آلية عمله على مشاركته في تخليق عوامل التجلط II، VII، IX، X، وتشمل استخداماته السريرية: علاج النزف الناجم عن مضادات التخثّر الفموية، وعلاج نقص تركيز البروثرومبين في الدم.

(ii) **عوامل التجلّط:** يتم إعطاء عوامل التجلّط بالتسريب الوريدي للدم الطازج.

(iii) **الثرومبين:** يتم إعطاؤه فموياً أو موضعياً في مكان النزف، ولا يتم إعطاؤه بالحقن، ومن استخداماته السريرية: (1) علاج النزف بالقناة الهضمية. (2) يتم إعطاؤه موضعياً لوقف النزف في العمليات الجراحية.

(iv) **الفبرينوجين:** يتم إعطاؤه بالحقن، ويُستخدم في علاج النقص الوراثي لعوامل التجلط .

(v) **مثبطات حالّات الفبرين:** ومن أمثلتها: حمض الأمينوكابرويك، وحمض الترانساميك، وتتمحور آلية عملها في تثبيط تنشيط البلازمينوجين بشكل تنافسي؛ مما يثبط انحلال الفبرين، ومن استخداماتها السريرية: علاج الهيموفيليا، والنزف الناتج عن المعالجة بحالّات الفبرين، والنزف المعدي المعوي التالي للجراحة.

المجموعة السادسة: الأدوية المضادة للروماتويد

تُعد الأدوية المضادة للروماتويد أدوية قادرة على تثبيط نشاط مرض الروماتويد، وتحثّ على هدوئه، وتلك الأدوية ليس لها تأثير مسكن للألم مثل: مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، لكنها تُستخدم إضافةً إليها، وتُسمى بمضادات الروماتويد المعدِّلة للمرض، أو (Disease-modifying Anti-Rheumatic Drugs)، وقد يستغرق استعمال هذه الأدوية لأشهر قليلة استعمالاً منتظماً حتى يظهر تأثيرها، كما قد تحدث انتكاسات للمرضى بعد مرور بضعة أشهر من التوقّف عن تعاطيها، وظهرت حالياً أدوية جديدة تُسمى مُعدلات الاستجابة البيولوجية، وتُستخدم لعلاج الحالات المقاوِمة للمعالجة التقليدية.

ويُعد التهاب المفاصل الروماتويدي من أحد أمراض المناعة الذاتية، ويتميّز بالتهاب المفاصل والأغشية الزليلية (Synovial membranes)، وتدمير الغضاريف المفصلية، وفيه يحدث تنشيط للجهاز المناعي؛ مما تنتج عنه جلوبولينات مناعية، وسيتوكينات التهابية مثل : عامل نخر الورم ألفا (TNFα)، والإنترلوكين ـ 1 (IL-1)، وهي عوامل كيميائية جذابة لخلايا العدلات (Neutrophils)، وهذه الخلايا الالتهابية تفرز إنزيمات هاضمة تتلف الغضاريف، وتعمل على تآكل العظام، في حين أن البروستاجلاندينات المُفرَزة في تلك العملية تسبب تمدّداً في الأوعية الدموية والألم، ويُعد مرض التهاب المفاصل الروماتويدي مرضاً مزمناً ومترقياً يتراوح بين فترات نشاط ، وفترات هدوء، كما تُعد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية الخيارات العلاجية الأولى في تخفيف الألم والتورّم، والتيبس المفصلي الصباحي، وصعوبة الحركة، لكنها لا تُوقِف تطوّر المرض، وعموماً تهدف المعالجة الدوائية إلى: تخفيف الألم والتورّم وتيبس المفاصل، ومنع تدمير الغضاريف في المفاصل، وكذلك التآكل العظمي، وأيضاً منع تشوه المفاصل وحماية وظيفتها.

ومع أن المراحل المبكرة من التهاب المفاصل الروماتويدي يمكن علاجها بمضادات الالتهاب اللاستيرويدية، إلا أن الدلائل الإرشادية الحالية توصي بضرورة إضافة مضادات الروماتويد المعدلة للمرض بمجرد أن يتم تشخيص المريض بالإصابة، وعلى الرغم من ذلك يجب الوضع في الحسبان احتمالية حدوث الآثار الجانبية التي يمكن أن تكون خطيرة، ويمكن الجمع بين أكثر من مضاد روماتويدي معدَّل للمرض في الوقت نفسه، وذلك في الحالات المتقدمة، إذ إن جميع مضادات الروماتويد المعدِّلة للمرض تقل فعّاليتها بمرور الوقت. وتشمل الأدوية المضادة لالتهاب المفاصل الروماتويدي ما يأتي:

1. مضادات الروماتويد المعدِّلة للمرض

- مثبطات المناعة مثل: الميثوتريكسات، والآزاثيوبرين، والسيكلوسبورين.
- السلفاسالازين.
- الكلوروكين والهيدروكسي كلوروركين.
- الليفلوناميد.
- مركبات الذهب (ثيومالات صوديوم الذهب).
- البنسيلامين D (D-Penicillamine).

2. معدِّلات الاستجابة البيولوجية

- مثبطات عامل نخر الورم ألفا مثل : الإيتانرسبت، والإنفلكسيماب، والأداليموماب .
- مُناهضات الإنترلوكين 1- مثل: الأناكينرا.

3. العلاج المساعد

- الكورتيكوستيرويدات مثل: البريدنيزولون.

أولاً: مضادات الروماتويد المُعدِّلة للمرض

(i) مثبطات المناعة

الميثوتريكسات: هو مثبط لإنزيم مختزلة ثنائي الهيدروفولات

(Dihydrofolate Reductase)، وله تأثير واضح مثبِّط للمناعة، ومضاد للالتهاب. ويرجع تأثيره المفيد في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي إلى تثبيط إنتاج السيتوكينات، والجذب الكيميائي للخلايا المناعية الالتهابية، وتبدأ الأعراض في التحسُّن بعد تناول الدواء بـ (4-6) أسابيع، ويُعد الميثوتريكسات الدواء المناسب لمعظم المرضى.

ملحوظة

- يقل طرد الدواء عبر الكلى في حال المرض الكلوي؛ لذلك لا يُوصى به لمرضى الكلى.
- يزيد الأسبرين، والبروبينسيد من مستويات الميثوتريكسات بالدم، ومن ثَمَّ تزيد سمّيتها إذا أُعطيت بالتزامن معهما.
- التعاطي المتزامن للميثوتريكسات مع الترايميثوبريم يزيد من التأثير المثبط لإنزيم مختزلة ثنائي الهيدروفولات، ومن ثَمَّ تثبيط نخاع العظام.

الآثار الجانبية: تقرّح الفم، واضطراب الجهاز الهضمي، وظهور العقيدات الجلدية (في الجرعات القليلة)، وقد يحدث التلف الكبدي المترقي المعتمد على الجرعة.

موانع الاستخدام: يُحظر استخدام الميثوتريكسات في حالة الحمل، والرضاعة، وأمراض الكبد، والعدوى النشطة، ونقص كريات الدم البيضاء، والقرحة المعدية.

الآزاثيوبرين: هو عبارة عن مضاد أيضي للبيورين، ويصبح مركباً فعّالاً عندما يتحوّل إلى (6 ـ ميركابتو بيورين)، ويُعد مثبطاً مناعياً فعّالاً ضد التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا، كما يبدو أنه يؤثر في تمايز ووظيفة الخلايا التائية والخلايا الفاتكة الطبيعية؛ مما يثبط الالتهاب، ومع ذلك إلا أنه لا يُستخدم بشكل كبير؛ نظراً لأن نسبة المرضى الذين تعاطوه وتحسّنت حالتهم كانت قليلة، ويُستخدم هذا الدواء الآن لتعزيز عمل الكورتيكوستيرويدات.

السيكلوسبورين ومثبطات المناعة الأخرى: تُستخدم بشكل نادر، ويُقتصر استخدامها على الحالات التي لا تستجيب لمضادات الروماتويد التقليدية المعدِّلة للمرض.

(ii) السلفاسالازين

وهو مركب يتكوّن من السلفابيريدين، والـ (5 ـ أمينو حمض السالسيليك) ، وله نشاط مضاد للالتهاب، ويُستخدم بشكل رئيسي في علاج التهاب القولون التقرحي، ولكن وُجد أنه يثبط بفعالية نشاط مرض الروماتويد، وتُعد آلية عمله هنا غير معروفة، لكن يُعتقد أنه يتم تكسيره في القولون بواسطة البكتيريا وينتج منه السلفابيريدين الذي يُمتص في الدورة الجهازية والذي يُعتقد أنه الجزء النشط الذي يسبب التأثير، وذلك بخلاف التهاب القولون التقرّحي حيث يكون مركب الـ (5ـ أمينو حمض السالسيليك) هو المسؤول عن التأثير العلاجي الموضعي، ويُعد الخيار العلاجي الثاني في حالات الروماتويد الخفيفة، وتشمل آثاره الجانبية: نقص العدلات، ونقص الصفائح، والتهاب الكبد .

(iii) الكلوروكين، والهيدروكسي كلوروكين

وهما دواءان مضادان للملاريا، ووُجد أنهما يسببان هدوءاً للمرض في حوالي 50 % من مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، ولكنهما يستغرقان (3-6) أشهر قبل ظهور تأثيرهمـا. ويتميّزان بقلـة سمّيتهما، لكنهما لا يسـتطيعان وقـف تـآكل العظم، وتُعـد آليـة عملهمـا غير معروفـة ، ولكن وُجد أنهما يقللان الخلايا الوحيدة (Monocytes)، والإنترلوكين ـ 1، ومن ثَمَّ تثبيط الخلايا البائية، ويُستخدمان في الحالات الخفيفة من التهاب المفاصل الروماتويدي عند إصابة مفصل واحد أو عدد قليل من المفاصل من دون وجود تآكل عظمي، ويمكن استخدامهما مع الميثوتريكسات، أو السلفاسالازين.

الآثار الجانبية: عند استخدامهما لفترات طويلة جداً قد يتراكمان في الأنسجة، ويسببان سمّية مثل: تلف الشبكية، وعتامة قرنية العين، لكنها حالات نادرة الحدوث وقابلة للاعتكاس في حالة الهيدروكسي كلوروكين؛ ولذلك يُفضَّل استخدامه عن الكلوروكين، وتشمل الآثار الجانبية الأخرى: الطفح الجلدي، وتصبغ الشعر باللون الرمادي، ومتلازمة الأمعاء المتهيجة، واعتلال العضلات والأعصاب.

(iv) الليفلوناميد

وهو مُعدِّل مناعي يثبط الخلايا اللمفاوية المُنشَّطة في مرضى التهاب المفاصل الروماتويدي، وفي التجارب السريرية وُجد أن تأثيره مشابه للميثوتريكسات، ويبدأ

تحسّن المرض بعد تعاطيه بحوالي أربعة أسابيع، وهي فترة أبكر من الفترة التي يستغرقها الميثوتريكسات لظهور تأثيره.

الآثار الجانبية: ومن آثاره الجانبية : الإسهال، والصداع، والغثيان، والطفح الجلدي، وسقوط الشعر، ونقص الصفيحات، ونقص الكريات البيض، وزيادة فرص حدوث عداوى الصدر، وارتفاع إنزيمات الكبد.

موانع الاستخدام: يُمنع استخدامه في الحوامل، والمرضعات، والأطفال، ويمكن استخدامه كبديل للميثوتريكسات، أو دمجه مع الميثوتريكسات في المقرَّر العلاجي، لكن ذلك يمكن أن يؤدي إلى تسمّم الكبد.

(v) مركبات الذهب (ثيومالات صوديوم الذهب)

يُعد الذهب العامل الأكثر فعّالية في وقف تطوّر الروماتويد، ومنع إصابة مزيد من المفاصل، وقد كان الذهب العامل الأساسي ضمن مضادات الروماتويد المعدِّلة للمرض قبل دخول نظام الميثوتريكسات منخفض الجرعة، ويقلل الذهب من الجذب الكيميائي للعوامل الالتهابية، والبلعمة ونشاط البلاعم، والإنزيمات الهاضمة، وتمايز الخلايا الوحيدة، ويثبط التفاعلات المناعية المتواسطة بالخلايا، كما يقلل من مستويات العامل الروماتويدي، ومن سرعة ترسيب كريات الدم الحمراء، ونتيجة تأثيره على الأغشية الزليلية، والكولاجين يمنع تدمير المفاصل، كما يعمل على التئام الأجزاء المتآكلة من العظم. ويرتبط الذهب بشدة ببروتينات البلازما، وكذلك بروتينات الأنسجة خاصة في الكلى، ويظل في الجسم لسنوات.

الأورافين: هو أحد مركبات الذهب، وهو دواء نَشِط فموياً، وتبلغ نسبة الذهب فيه 29 %، لكن فعاليته أقل من ثيومالات صوديوم الذهب الذي يُعطى بالحقن، لكن سّمية الأورافين أقل.

الأعراض الجانبية: ومن أعراضه الجانبية: حدوث الإسهال، وحدوث اضطرابات في الجهاز الهضمي، واضطرابات في التذوّق، وفقر الدم، وتساقط الشعر.

(vi) البنسيلامين D

وهو عامل رابط للنحاس، له وظيفة شبيهة بمركبات الذهب في علاج التهاب المفاصل الروماتويدي، لكنه أقل فاعلية، حيث لا يساعد على التئام تآكل العظم، ولا يُفضَّل استخدامه عن مركبات الذهب؛ لأنه ليس أقل سمية منها، وتتشابه سمّيته مع سمّية الذهب، بل ويزيد عليها حدوث فقد لحاسة التذوّق، والذئبة الحمامية الجهازية، والوهن العضلي الوبيل.

2. مُعدِّلات الاستجابة البيولوجية

في الآونة الأخيرة تم إنتاج عديد من البروتينات المأشوبة، والأجسام المضادة أحادية النسيلة التي ترتبط بالسيتوكينات، وتعمل على تثبيطها مثل: عامل نخر الورم ألفا، والإنترلوكين ـ 1، وقد تمت الاستفادة منها في علاج أمراض عديدة من بينها التهاب المفاصل الروماتويدي، وأمراض الأمعاء الالتهابية، والصدفية، والتصلّب الجلدي.

(i) مثبطات عامل نخر الورم ألفا

نظراً لأن عامل نخر الورم ألفا يلعب دوراً مهماً في التفاعلات الالتهابية فإن إعطاء مثبطات هذا العامل تعمل على تثبيط مستقبلات عامل نخر الورم الموجودة على سطح الخلايا التائية، والبلاعم، وغيرها، كما تبطئ من تقدّم المرض، وتآكل العظم، إضافة إلى ذلك فإن لديها مفعولاً أسرع بكثير من مفعول موانع الروماتويد المعدِّلة للمرض، وعلى الرغم من إمكانية استخدامها بمفردها في العلاج إلا أن الحالات التي يتطوّر فيها المرض بشدة يمكن إضافة الميثوتريكسات معها، ومن آثاره الجانبية: عدوى الدرن، والالتهاب الرئوي.

(ii) مُناهضات الإنترلوكين - 1

مثل: عقار الأناكينرا، وهو يُعد أقل فعّالية من مثبطات عامل نخر الورم، إلا أنه يُستخدم عند فشل العلاج بواحد أو أكثر من مضادات الروماتويد المعدِّلة للمرض، ومن آثاره الجانبية: عداوى الصدر، والتفاعل الموضعي مكان الحقن.

3. العلاجات المساعدة (الكورتيكوستيرويدات)

لها تأثير واضح مثبط للمناعة ومضاد للالتهاب، ويمكن إعطاؤها في أية مرحلة من مراحل المرض مع أدوية الخط الأول والثاني، وبالتزامن مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، ومضادات الروماتويد المعدِّلة للمرض، ويكون التأثير المضاد للالتهاب سريعاً جداً؛ مما يؤدي إلى إبطاء تلف المفاصل، وتآكل العظم، لكنها مع ذلك لا تستطيع وقف تطوّر المرض؛ ونظراً لأن الاستخدام طويل الأمد للكورتيكوستيرويدات يرتبط بمخاطر صحية، فمن هنا يجب إعطاء الكورتيكوستيرويدات بجرعات قليلة لتساند عمل مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، ومن الممكن حقن الكورتيكوستيرويدات أيضاً داخل المفاصل المتضرِّرة (في حالة إصابة مفصل واحد أو عدد قليل من المفاصل)؛ لتخفيف شدة الألم والالتهاب لعدة أسابيع، ولكن لا ينبغي تكرار الحقن إلا بعد مرور (4-6) أشهر.

المجموعة السابعة: الأدوية المستخدمة في علاج النقرس

يُعد النقرس مرضاً مرتبطاً بارتفاع نسبة حمض اليوريك في الدم، ويتميّز بحدوث نوبات متكررة من التهاب المفاصل الحاد؛ نتيجة ترسيب أملاح اليورات أحادية الصوديوم (Monosodium Urate) في المفاصل، والغضاريف، كما قد تتكوّن أيضاً حصوات حمض اليوريك بالكلى، ويُوصف النقرس الحاد بشكل تقليدي بأنه مرض يصيب أحد المفاصل، وعادة ما تكون إصبع القدم الكبيرة، لكن غالباً ما تتأثر مفاصل أخرى مثل: المفاصل الصغيرة بأصابع القدم ، واليدين ، ومفاصل الكاحلين ، والكوع ، والركبة، ويكون لدى المريض المصاب بهجمات حادة من التهاب المفاصل النقرسي آلام شديدة بالمفاصل ، وعادة ما تكون مصحوبة باحمرار، وانتفاخ، وألم عند الضغط.

الأدوية المستخدمة في علاج هجمات النقرس الحادة

- مضادات الالتهاب اللاستيرويدية: حيث تعمل على تخفيف الألم، والالتهاب، كما يمكن أن تمنع الهجمة إذا أُعطيت مبكراً، ويجب إعطاء هذه الأدوية بجرعة كبيرة على مدار أول ثلاثة أيام من الهجمة إلى أن يستقر الألم، ثُمَّ يتم إعطاء جرعات مخفضة إلى أن تختفي الأعراض تماماً، وقد يستغرق ذلك حوالي (7-10) أيام.

- الكولشيسين (Colchicine): يجب إعطاء الكولشيسين الفموي بمجرد أن تبدأ أعراض الهجمة الحادة، وتشمل آثاره الجانبية السلبية: الغثيان الشديد، والقيء، والإسهال، وألم البطن.

- الكورتيكوستيرويدات: يُعد تعاطي الكورتيكوستيرويدات من خلال الحقن داخل المفاصل خياراً بديلاً لمضادات الالتهاب اللاستيرويدية، والكولشيسين في حال إصابة مفصل واحد أو مفصلين، فهذا من شأنه أن يخفِّف الأعراض، أما في حالة إصابة عدد أكبر من المفاصل فيتم إعطاء الكورتيكوستيرويدات جهازياً.

الأدوية المستخدمة في علاج النقرس المزمن

- الألوبيورينول(Allopurinol) : وهو دواء يعمل على تقليل إنتاج حمض اليوريك من خلال تثبيط إنزيم الزانثين أكسيداز (Xanthine Oxidase).

- الأدوية المُدرة لحمض اليوريك: وهي أدوية تعمل على تقليل تركيز حمض اليوريك في البلازما، ومن أمثلتها: البروبينسيد (Probenecid)، والسلفينبيرازون (Sulphinpyrazone)، ويتم إعطاؤها معظم المرضى الذين يعانون ارتفاعاً في حمض اليوريك بالدم ويُخرِجونه في البول بكميات قليلة، وذلك كخيار علاجي بديل للألوبيورينول، والجدير بالذكر أن هذه الأدوية يُمنع إعطاؤها المرضى الذين يعانون زيادة في إنتاج حمض اليوريك، والمصابين باعتلال الكلى الناجم عن أملاح اليورات، و مرضى قصور وظائف الكلى (الذين تكون لديهم تصفية الكرياتينين أقل من (20-30 ملي لتر/الدقيقة).

المجموعة الثامنة: الأدوية المستخدمة في علاج التهاب المفاصل

يُعد التهاب المفاصل مرضاً شائعاً مجهول السبب، ويرتبط بالتقدّم في العمر، ولكن هناك عدة عوامل تؤدي إلى الإصابة به، وتساعد كذلك في تقدّمه منها: تقدّم العمر، وزيادة الوزن؛ مما يضع حِملاً ثقيلاً على المفاصل، أو الإصابة بأمراض

العظام الأخرى مثل: قصور إعادة تشكيل العظام والغضاريف، وترسيب الأملاح التي توجد على هيئة كريستالات في المفاصل (مثل: النقرس)، وتعتمد الأعراض على مكان المفصل المصاب، وتتمثل في الألم الذي يكون متركزاً في الموضع المصاب، أو قد يمتد منه (على سبيل المثال: قد يشعر المريض بآلام الركبة رغم أن المفصل المتضرر هو مفصل الحوض)، ويزيد الألم مع المجهود وخاصة عند حَمْل الأشياء، ويزول عند الراحة، كما أنه يزداد سوءاً في نهاية اليوم، وربما تتيبس المنطقة المصابة، ويفقد المريض القدرة على تحريك المفصل، كما أنه مع الوقت تتشوّه المفاصل نتيجة الالتهاب، وتفقد وظيفتها، وتتمحوّر المعالجة حول: تخفيف الألم، وتمكين المريض من الحركة، وتقليل احتمالية التشوّهات المفصلية، وتشمل الأدوية المستخدمة لعلاج التهاب المفاصل: مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، والكورتيكوستيرويدات.

المجموعة التاسعة: مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

تُعد مضادات الالتهاب اللاستيرويدية أدوية ذات مفعول مسكن وخافض للحرارة في الجرعات العادية، وتكون لها تأثيرات مضادة للالتهاب في الجرعات العالية، ويُستخدم مصطلح (لاستيرويدي) لتمييزها عن الأدوية اللاستيرويدية التي لديها تأثيرات مضادة للالتهاب، وتمتاز مضادات الالتهاب اللاستيرويدية عن غيرها من مسكنات الآلام بأنها غير مخدرة؛ لذلك فهي لا تسبب الإدمان، ومن أكثر الأدوية بروزاً في هذه المجموعة من الأدوية: الأسبرين، والآيبوبروفين، وذلك يرجع جزئياً إلى أنها أدوية تُصرف من دون وصفة طبية في عديد من البلدان.

ويقوم عمل هذا النوع من الأدوية على تثبيط عمل إنزيم السايكلو أوكسيجنيز (Cyclooxygenase)، وهو الإنزيم المسؤول عن إنتاج البروستاجلاندينات (Prostaglandins)، وترجع شهرة مضادات الالتهاب اللاستيرويدية جزئياً ـ على عكس الأفيونات ـ إلى غياب التأثير المهدئ (التهدئة)، كما أن احتمالية إدمانها قليلة جداً، ولكن لها عيوبها أيضاً (مثل: قرح المعدة، والنزف)، وأصبحت بعض مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، ومنها الأيبوبروفين، والأسبرين، تُصنف كأدوية آمنة نسبياً، وهي متاحة من دون وصفة طبية في بعض الدول.

البروستاجلاندين Prostaglandins : هي مركبات ينتجها الجسم، وتؤدي وظائف مهمة للجسم منها: الإحساس بالألم، وتثبيط إفراز الحمض المعوي، وتحفيز إفراز الغشاء المخاطي المعوي، كما تُعد مركبات وسطية في التفاعلات الالتهابية، والحمى، وبداية من عام 1829م عندما عُزل السالسين من لحاء الصفصاف الأبيض الذي كان يُستخدم كخافض للحرارة في الطب الشعبي، أصبحت مضادات الالتهاب اللاستيرويدية عاملاً رئيسياً في تسكين الآلام (في الجرعات المنخفضة)، وعلاج الالتهابات (في الجرعات العالية).

ويمكن تصنيف مضادات الالتهاب اللاستيرويدية من حيث تأثيرها إلى الفئات الآتية:

- المثبطات ذات التأثير الكبير على إنزيم السيكلو أوكسجيناز 2 مثل: النيمسوليد، والميلوكسيكام.
- المثبطات النوعية لإنزيم السيكلو أكسجيناز 2 مثل: السيليكوكسيب، والباريكوكسيب.
- مثبطات السيكلو أكسجيناز غير النوعية مثل: الأسبرين، ومشتقات حمض البروبيونيك، ومشتقات حمض الأنثراسيليك، ومشتقات البيرول ـ بيرول، ومركبات البيرازولون، ومشتقات حمض الآريل أسيتيك.
- مسكنات الألم وخافضات الحرارة مع تأثير ضعيف مضاد للالتهاب مثل: الباراسيتامول، ومشتقات البيرازولون، ومشتقات البنزوكسازوسين.

ملاحظات

1. الأسبرين وهو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الوحيد الذي يثبط السيكلوأكسجيناز ـ 1 لا رجعياً، ويؤدي أيضاً لتثبيط تكدّس الصفيحات في معالجة الجلطات الشريانية، والوقاية من الأمراض القلبية الوعائية، ويثبط الأسبرين تكدّس الصفائح الدموية من خلال تثبيط الثرمبوكسان A2 (Thromboxane A2)، وهو مركب كيميائي حيوي من عائلة الثرومبوكسان ينتج من الصفيحات الدموية المفعّلة، وله تأثير مخثّر للدم.

2. يرتفع خطر حدوث احتشاء عضلة القلب باستخدام مثبطات الـ(COX-2) لكن ما يزال السيليكوكسيب (Celecoxib) الدواء الوحيد المتوفّر في الولايات المتحدة من مثبطات الـ(COX-2)، وهو أكثر أماناً فيما يتعلق بالتأثير على الجهاز القلبي الوعائي، ويجب أن يتم إعطاء الأشخاص المصابين بأمراض قلبية وعائية معالجة بديلة للألم أقل خطورة قلبية مثل: الأسيتامينوفين.

المجموعة العاشرة: الأدوية المستخدمة في علاج الأمراض المَعِدية المعوية

أولا: الأدوية المستخدمة في علاج القرحة المعدية

مع أن أسباب قرحة المعدة غير مفهومة بالكامل، إلا أن السبب المرجَّح لحدوث ذلك هو عدم التوازن بين الآليات الدفاعية (المتمثّلة في الطبقة المخاطية التي تغلف جدار الأمعاء وتحميه، وإفراز البيكربونات، والبروستاجلاندينات الطبيعية، والمناعة الفطرية للخلايا المخاطية)، والعوامل المؤذية للطبقة المخاطية (مثل: الحمض المعدي، والببسين، وعدوى جرثومة المعدة)، وتشمل الطرق المتبعة لعلاج قرحة المعدة يأتي :

1. خفض إفراز الحمض المعدي، وذلك من خلال:

- مضادات مستقبلات الهيستامين 2 مثل : السيميتيدين، والرانيتيدين، والفاموتيدين.
- مثبطات مضخة البروتون مثل : الأوميبرازول، واللانسوبرازول، والبانتوبرازول، والإزموبرازول.
- المضادات الكولينية مثل: البيرينزيبين (Pirenzepine)، والبروبانثيلين (Propantheline)، والأوكسيفينونيوم (Oxyphenonium).
- نظائر البروستاجلاندين مثل : الميزوبروستول.

2. معادلة الحمض المعدي (مضادات الحموضة)، وهي نوعان:

- **جهازية** مثل: بيكربونات الصوديوم، وسيترات الصوديوم.
- **غير جهازية** مثل: هيدروكسيد المغنيزيوم، وثلاثي سيليكات الماجنيزيوم، وهيدروكسيد الألمنيوم، وكربونات الكالسيوم.

3. حماية الطبقة المخاطية عن طريق:

- السـاكرالفـات (Sucralfate)، ومركبات البزموت مثل: (Colloidal Bismuth Subcitrate).

4. مضادات عدوى جرثومة المعدة عن طريق:

- الأموكسيسـيلين، والكلاريثـروميسـين، والمترونيـدازول، والتينيدازول، والتتراسيكلين.

وفيما يلي نستعرض بالتفصيل الأدوية المستخدمة في علاج القرحة المعدية:

(i) مناهضات مستقبلات الهيستامين 2

وهي عوامل شديدة الفعّالية كمضادات لقرحة المعدة، وتتنافس هذه الأدوية بشكل قابل للاعتكاس على مواضع ارتباط الهيستامين بمستقبلات الهيستامين 2، وتعمل على إحصار عمله، مما يؤدي إلى خفض إفراز الحمض المعدِي، وآلية ذلك هي خفض تركيزات cGMP، ومن ثَمَّ يقل الإفراز، وتُثبِّط هذه الأدويةِ بشكل كلي إفراز الحمض المعدي المتواسط بالهيستامين أو الجاسترين، لكن الإفراز المتواسط بالأسيتيل كولين يعمل على تثبيطه بشكل جزئي، وتُستخدم لعلاج القُرَح المعدية، وقُرَح الإثنا عشري، ومتلازمة زولينجر إليسون وهي متلازمة تتميز بوجود أورام مُفرزة للجاسترين؛ مما يؤدي إلى زيادة إفراز الحمض المعدي، والقُرَح الناتجة عن الضغط العصبي الحاد، والتهاب المعدة، وارتجاع المريء.

ملحوظة: مـن الآثـار الجانبية للسـيميتيدين دونـاً عـن مناهضـات مستقبلات الهيستامين 2 الأخرى: حدوث تأثير مضاد للأندروجين، وزيادة البرولاكتين بالدم، وتثبيط تحلل الإستراديول في البداية، ومن ثَمَّ قد يسبب ضَعْف الرغبة الجنسية، والتثدّي، وانخفاض عدد الحيوانات المنوية لدى الرجال، ومن الآثار الجانبية الأخرى المرتبطة باستخدامه: الصداع، والدوخة، والإسهال، والألم العضلي، والالتباس، والهلوسة (مع الاستخدام المطول)، كما أنه يثبط الإنزيمات المكروسمية الكبدية، ومن ثَمَّ يزيد تأثير وسمية الأدوية التي قد يتعاطاها المريض بالتزامن معه مثل: الوارفارين، والفينيتوين.

(ii) مثبطات مضخة البروتون

هي أدوية تثبط النظام الإنزيمي (H+/K+ ATPase)، أو ما يُسمى بمضخة

البروتون مثل: الأوميبرازول؛ ممــا يؤدي إلى خفــض إفراز أيونات الهيدروجين في تجويف المعدة اللازمة لتكوين الحمض المعدي، وتُستخدم هذه الأدوية في علاج قُرَح المعدة النازفة وغير النازفة، وقُرَح الإثنا عشري، والقُرَح الناتجة عن الضغط العصبي، ومتلازمة زولينجر إليسون ، كما تُوصف هذه الأدوية لعلاج التهاب وتآكل المريء الناجم عن ارتجاع الحمض المعدي ، وتُضاف ضمن المقرر العلاجي المخصَّص لعدوى جرثومة المعدة، ، وتُستخدم للوقاية من الالتهاب الرئوي الشفطي (Aspiration pneumonia) الناجم عن طول مدة التخدير.

(iii) المضادات الكولينية

هي أدوية تقلل الحمض المعدي من دون رفع الأس الهيدروحيني، إلا إذا كان هناك أطعمة بالمعدة تعمل في حد ذاتها على تخفيف الحمض المعدي، ولكن بسبب آثارها الجانبية لم تُعد تُستخدم بشكل شائع حالياً.

(iv) نظائر البروستاجلاندين

تعمل البروستاجلاندينات الطبيعية التي تُفرز في الطبقة المخاطية المعدية على حماية المعدة من خلال تثبيط إفراز الحمض، وتعزيز الحماية منه بواسطة أيونات البيكربونات، كما تثبط أيضاً إفراز الجاسترين، وتحسُّن من التروية الدموية بالطبقة المخاطية، وتتشابه نظائر البروستاجلاندينات مع البروستاجلاندينات الطبيعية، لكن عموماً يكون تأثيرها ضعيفاً مقارنة بمناهضات مستقبلات الهيستامين 2، ولا تخفّف آلام القرحة، أو تعمل على التئامها بالشكل المطلوب.

الآثار الجانبية: ويكون من آثارها الجانبية: حدوث الإسهال، وألم البطن، ونزف الرحم، والإجهاض، والحاجة إلــى تكـرار الجرعات على مدار اليوم وهو مــا لا يتقبله المريض.

الاستخدامات السريرية: ومـن استخداماتهـا السريريـة أنهـا تُستخدم في الوقاية من قرحة المعدة المرتبطة بتعاطي مضـــادات الالتهاب اللاستيرويدية، لكن مثبطـات مضخـات البروتون أكثر فاعلية وآثارها الجانبية قليلة، ويُفضّل وصفها عن البروستاجلاندينات

(v) مضادات الحموضة

وهي مواد قاعدية تُستخدم لمعادلة الحمض المعدي، وترفع الأس الهيدروجيني لمحتويات المعدة؛ ونظراً لأن الببسين يتم تعطيله عندما يكون الأس الهيدروجيني أكبر من 4، فإنه يتم تعطيله أيضاً بسبب هذه الأدوية، كما أن لهذه الأدوية تأثيراً تحفيزياً لتخليق البروستاجلاندينات، وتقليل جراثيم المعدة .

الاستخدامات السريرية: تُستخدم مضادات الحموضة في عزيز التئام القُرَح المعدية، وقُرَح الإثنا عشري، وتخفيف آلام القرحة بسرعة.

الآثار الجانبية: ومن آثارها الجانبية: حدوث الإمساك (مع هيدروكسيد الألومنيوم)، والإسهال (مع هيدروكسيد المغنيزيوم)، ويرتبط استخدام بيكربونات الصوديوم مع زيادة الغازات، كما أن استخدامه لمدة طويلة يؤدي إلى القلونة الجهازية (Systemic alkalosis)، ويجب عدم إعطاء مرضى ارتفاع ضغط الدم، وفشل القلب الاحتقاني مضادات الحموضة المحتوية على أيونات الصوديوم.

التداخلات الدوائية

يجب الامتناع عن تعاطي مضادات الحموضة مع الأدوية الأخرى؛ لأنها تعمل على تغيير الأس الهيدروجيني للوسط المعدي، وتؤخر التفريغ المعدي؛ مما يؤثر في معدلات التفتت (للأقراص)، والامتصاص، والتوافر الحيوي، والإخراج الكلوي للأدوية، ومن الأمثلة هذه التداخلات الدوائية ما يأتي :

- تقلل مضادات الحموضة من معدَّل امتصاص مناهضات الهيستامين 2، وأملاح الحديد، والفلوروكينولونات، والفينوثيازينات، والإندوميثاسين، والفينتوين، والأيزونيازيد، والإيثامبيوتول، والنيتروفيورانتوين، إذا أُعطيت معها بالتزامن، ومن ثَمَّ يجب الفصل بينهما بما لا يقل عن ساعتين.
- قد ترتبط أيونات الكالسيوم في المضادات الحيوية ببعض الأدوية مثل : التتراسيكلين، وتعمل على تعطيلها .
- قد تزيد مضادات الحموضة من معدل امتصاص بعض الأدوية مثل: الليفودوبا .

(vi) الأدوية الحامية للطبقة المخاطية

هذه الأدوية لها تأثيرات عديدة تعمل على تعزيز آليات حماية الطبقة المخاطية؛ مما يقلل من إصابة الطبقة المخاطية، والالتهاب، ومن ثَمَّ يتحسّن التئام القُرَح.

الساكرالفات: هو جزيء مُعقّد مكوَّن من الألومنيوم والسكروز المرتبط بالكبريت، حيث يرتبط بالبروتينات والجليكوبروتينات موجبة الشحنة في كلٍّ مـن الطبقـة المخاطية السليمة، والناخرة، ومن خلال تكوين جلّ (هلام) مع الطبقة المخاطية يتكون حاجز فيزيائي يَحُول دون وصول الحمض المعدي إلـى جـدار المعدة، كما يمنـع تحـلل الطبقة المخاطية بواسطة الببسين، ويعمل أيضـاً على تحفيز إفراز البروستاجلاندينات، والبيكربونات، والمخاط، ويعمل الساكرالفات بفعّالية على التئام القُرَح، ويُستخدم في المعالجة طويلة الأمد للوقاية من تكرار حدوثها، ولكن لا ينبغي استخدامه مع مضادات الحموضة، أو مناهضات الهيستامين 2.

مركبات البزموت الغروية: تُعد هذه التحضيرات فعّالة في التئام القُرَح المَعدية، إضافة إلى تأثيرها المضاد للمكروبات، ولديها تأثير مثبط للببسين، وتعمل على زيادة إفراز المخاط وتتفاعل مع البروتينات في الطبقة المخاطية الناخرة لتُغلفها وتحمي جدار المعدة من الحمض.

ثانياً: الأدوية المستخدمة في علاج جرثومة المعدة

يرتبط تعاطي علاجات جرثومة المعدة (H. pylori) بالتزامن مع مثبطات مضَخة البروتون وحاصرات مستقبلات الهيستامين 2 بالتئام أسرع للقرحة المعدية، وانخفاض مُعدَّل الانتكاس بشكل ملحوظ ، ومن بين المضادات الحيوية التي ثبتت فعاليتها سريرياً ضد جرثومة المعدة: الأموكسيسيلين ، والكلاريثروميسين ، والتتراسيكلين، والميترونيدازول أو التينيدازول، ومع ذلك فإن إعطاء أي من هذه الأدوية بمفرده يكون علاجاً غير فعّال نسبياً؛ نظراً لأن المقاوَمة البكتيرية للمضادات الحيوية تتطوّر بسرعة، خاصةً الميترونيدازول أو التينيدازول، وقد لُوحظ أن العلاج الأحادي بالأوميبرازول يقلل من جرثومة المعدة، ربما بسبب تغيير البيئة الحمضية، وتأثيره المثبِّط المباشر لها، وعموماً فإنه من الصعب تحديد النظام العلاجي الأمثل إلا بعد استشارة الطبيب، وهناك أنظمة علاجية تستمر لمدة أسبوع، أو أسبوعين أو ثلاثة أسابيع ، وقد يحتوي بعضها على (3 ـ 4) علاجات مشتركة، نذكر منها ما يأتي على سبيل المثال: النظم التي تستمر لمدة أسبوعين (جميع الجرعات بالملي جرام) وذلك على النحو الآتي:

- أموكسيسيلين 750 + تينيدازول 500 + أوميبرازول 20 (جميعها تُؤخذ مرتين يومياً).
- أموكسيسيلين 750 + تينيدازول 500 + لانسوبرازول 30 (جميعها تُؤخذ مرتين يومياً).

- كلاريثروميسين 250 + تينيدازول 500 + لانسوبرازول 30 (جميعها تُؤخذ مرتين يومياً).
- كلاريثروميسين 500 + أموكسيسيلين 1000 + لانسوبرازول 30 (جميعها تُؤخذ مرتين يومياً).

ثالثاً: الأدوية المستخدمة في تثبيط القيء

مع أن القيء قد يحدث نتيجة لأنواع مختلفة من العوامل مثل: دوار الحركة، أو الحمل، إلا أن القيء الناتج عن التعرّض للمعالجة الكيميائية هو الأسوأ من بينها ومن هنا يتطلب معالجة فعّالة لتقليل معدل حدوثه؛ لأنه قد يسبب الجفاف الشديد؛ واختلال الأيض، والإلكتروليتات، ومن ثَمَّ يجعل المريض رافضاً تناول الأدوية الكيميائية.

ويحدث القيء من خلال مسارين من المُنعَكَسات أولهما: منطقة حثّ المستقبلات الكيميائية (Chemoreceptor Trigger Zone) خارج الحاجز الدموي المخي، والآخر مركز القيء (Vomiting Center) في النخاع المستطيل، وتعمل الأدوية الكيميائية على تنشيط هذه المراكز، وتُعد كلٌّ من مستقبلات الدوبامين والسيروتونين مسؤولة عن توصيل الاستثارة العصبية إلى هذه المراكز، وتشمل الأدوية المضادة للقيء ما يأتي:

- مركبات الفينوثيازين مثل: البروكلوروبرازين (Prochloroperazine~)، والبروميثازين (Promethazine)، وهي عوامل مضادة للقيء الخفيف إلى المتوسط، وتزيد الفعّالية مع زيادة الجرعة، ويمكن استخدامها لعلاج القيء الناتج عن الحمل. وتشمل الآثار الجانبية: انخفاض مُعدَّل ضغط الدم، وحدوث التأثيرات خارج الهرمية، والتهدئة.

- البنزاميدات مثل: الميتوكلوبرامايد، وهو عامل شديد الفعّالية في وقف القيء، ولكن له تأثيرات ناتجة عن إحصار مستقبلات الدوبامين مثل: التهدئة، والإسهال، والتأثيرات خارج الهرمية؛ مما يؤدي إلى تقليل استخداماته.

- مركبات البيوتريفينون مثل: الهالوبيريدول، والدومبيريدون، حيث ينتج تأثيرها من إحصار مستقبلات الدوبامين، وهي عوامل متوسطة الفعّالية ضد القيء، لكن وُجد أن لها تأثيراً مشابهاً للميتوكلوبرامايد في الجرعات العالية منها؛ مما يسمح باستخدامها لعلاج القيء الناجم عن تعاطي السيسبلاتين (وهو مضاد للسرطان).

- البنزوديازيبينات: مثل: اللورازيبام، والألبرازولام، ويُعد تأثيرها المضاد للقيء ناتجاً عن التهدئة، وإزالة القلق، وضَعْف الذاكرة؛ مما يمنع القيء التوقعي المُرافق للمعالجة الكيميائية للسرطان (أي: الذي يتحفّز حدوثه بسبب توقُّع المريض له عقب المعالجة)
- الكورتيكوستيرويدات مثل : الديكساميثازون، والميثيل بريدنيزولون، وهي عوامل فعّالة ضد القيء متوسط الشدة، وتُعد آلية عملها غير معروفة، لكن يُعتقد أنها تُعزى إلى إحصار البروستاجلاندينات، ومن آثارها الجانبية: الأرق، وارتفاع سكر الدم في مرضى داء السكري.
- القُنَّبيات (Cannabinoids): تُعد مشتقات القُنَّب مثل: الدرونابينول (Dronabinol)، والنابيلون (Nabilone) أدوية فعّالة ضد القيء متوسط الشدة الناجم عن المعالجة الكيميائية، لكن لم تَعُد تُستخدم بشكل شائع؛ نتيجة آثارها الجانبية مثل: الهلوسة، والتهدئة، والدوخة.
- حاصرات مستقبلات السيروتونين مثل: الأوندانسيترون (Ondansetron) وهو يعمل على إحصار مستقبلات السيروتونين من نوع (5-HT3) بشكل نوعي في منطقة حثّ المستقبلات الكيميائية، ومن استخداماته السريرية:

  (1) يُعطى قبل تناول الأدوية الكيميائية لعلاج السرطان لمنع القيء .

  (2) منع القيء التالي للعمليات الجراحية.

  (3) علاج القيء المصاحب للحمل، ومن آثاره الجانبية الصداع.

المجموعة الحادية عشرة: الأدوية المستخدمة في علاج أمراض الجهاز التنفسي

(1) الأدوية المستخدمة في علاج الربو القصبي

يُعد الربو القصبي مرضاً مزمناً شائع الحدوث، ويتميّز من الناحية الفيزيولوجية بزيادة استجابة القصبة والشعب الهوائية إلى محفّزات مختلفة تؤدي إلى حدوث تضيُّق واسع النطاق بالقصبات الهوائية؛ إما بسبب تعاطي أدوية معينة، أو بشكل تلقائي، ومن أهم أعراضه الجانبية: ضيق التنفس، والسعال، والصفير، وتسرّع النفس، ويُعد الربو القصبي على عكس التليف الكيسي، أو التهاب القصبات المزمن

مرضاً غير مترقٍّ، بمعنى أنه لا يتطوّر إلى شكل أكثر خطورة، ولكنه مع ذلك يترواح بين فترات يتفاقم فيها المرض، وفترات هدوء، ويهدف العلاج إلى تخفيف الأعراض، ومنع نوبات الربو من الحدوث قدر الإمكان.

ومن الجدير بالذكر أن ضَعْف تدفّق الهواء في حالات الربو القصبي ينتج عن ثلاثة تشوهات في الشعب الهوائية، هي:

1. انقباض العضلات الملساء في مجرى الهواء.
2. زيـادة سماكة الغشاء المخاطي للشعب الهوائية بسبب التورّم، والارتشـاح.
3. انسداد مجرى الهواء؛ بسبب الكتل المخاطية، ويحدث انسداد المسارات الهوائية لدى مرضى الربو؛ بسبب التشنّج القصبي الذي ينتج عن انقباض العضلات الملساء بالقصبات الهوائية، والتهاب جدار القصبات، وزيادة الإفرازات المخاطية، وقد تحدث نوبات الربو بسبب التعرّض الحديث لمهيّجات معينة ، أو محفزات ليست من فئة المستضدات مثل: الالتهابات الفيروسية، وممارسة التمارين الرياضية، والهواء البارد، ويُعد الربو مرضاً متواسطاً بالأجسام المضادة (IgE) المرتبطة بالخلايا البدينة في الغشاء المخاطي لمجرى الهواء، حيث إن التشنّج القصبي يحدث بسبب إفراز الهيستامين، والليكوترايينات (وهي وسائط التهابية) من الخلايا البدينة، ويمكن تصنيف الأدوية المستخدمة في علاج الربو القصبي إلى ثلاث فئات رئيسية:

1. موسّعات الشعب الهوائية، وتشمل:
   - ناهضات مستقبلات بيتا الأدرينالية، وهي تنقسم إلى:
     - ـ ناهضات غير انتقائية لمستقبلات بيتا الأدرينالية مثل: الأدرينالين.
     - ـ ناهضات انتقائية لمستقبلات بيتا الانتقائية مثل: السالبوتامول.
   - مركبات الميثيل زانثين مثل: مشتقات الثيوفيلين.
   - مناهضات المستقبلات الماسكارينية مثل: بروميد الإبراتروبيوم.
2. معدلات الليكوترايين.
3. مثبتات الخلايا البدينة ، مثل: كرومولين الصوديوم، ونيدوكروميل ، وكيتوتيفين.
4. مضادات الالتهاب مثل : الكورتيكوستيرويدات.
5. العلاج البيولوجي.

أولاً: موسِّعات الشعب الهوائية

(i) ناهضات مستقبلات بيتا الأدرينالية (مُحاكيات السمبثاوي)

الأمثلــة:

(1) الناهضات غير الانتقائية مثل : الإيبينفرين، والإيفيدرين، والإيزوبروتيرنرول.

(2) الناهضات الانتقائية مثل : الســالبوتامــول، والتيربوتالــين، والميتابروتيرينول ، والساليتيرول ، والفورماتيرول وغيرها.

آلية العمل: تحفز ناهضات مستقبلات بيتا الأدرينالية إنزيم الأدينيليل سايكلاز (Adenylyl Cyclase)، وتزيد من تكوين (cAMP) في أنسجة مجرى الهواء، ولها عديد من التأثيرات الدوائية المهمة في علاج الربو مثل: إرخاء العضلات الملساء، ومنع إطلاق المواد الوسيطة الالتهابية من الخلايا البدينة التي تتسبب في تضيُّق القصبات الهوائية، وزيادة الحركة المخاطية الهدبية، ومنع ارتشاح الأوعية الدموية.

ـ ناهضات بيتا غير الانتقائية

نظراً لأنها غير انتقائية في تأثيرها على مستقبلات بيتا فإنها تسبب مزيداً من التحفيز القلبي (بوساطة مستقبل $\beta 1$) ؛ لذلك يجب استخدامها فقط في بعض الحالات الخاصة)، ومن أمثلتها: الإبينفرين وهو موسِّع قصبي فعّال جداً وسريع ، ويُفضَّل إعطاؤه بشكل خاص المرضى لتخفيف النوبات الحادة من الربو القصبي، ويتم إعطاء ناهضات بيتا غير الانتقائية عن طريق الاستنشاق، أو تحت الجلد.

الآثار الجانبية: عدم انتظام ضربات القلب، وتفاقم الذبحة الصدرية ، وزيادة ضغط الدم ، والرعشات وغيرها.

موانع الاستعمال: في حالة ارتفاع ضغط الدم، وعدم انتظام ضربات القلب.

الإيفيدرين : مقارنة بالأدرينالين فإن تأثير الإيفيدرين أطول، ولكنه أكثر تأثيراً في الجهاز العصبي المركزي، كما أنه أقل فعّالية، ويمكن إعطاؤه فموياً ، ويقل استخدام الدواء حالياً؛ بسبب تطوير عوامل انتقائية أخرى أكثر فعّالية تعمل تحديداً على مستقبلات بيتا 2 .

ـ ناهضات بيتا 2 الانتقائية

تم استبدال ناهضات بيتا 2 غير الانتقائية إلى حدٍّ كبير بناهضات بيتا 2 الانتقائية ، وهذه العوامل الدوائية تكون فعّالة بعد الاستنشاق، أو تناولها عن طريق

الفم، كما أن لديها فترة تأثير أطول، وتُعد من مُحاكيات السمبثاوي الأكثر استخداماً، ومن ضمن ناهضات بيتا 2 الانتقائية الأكثر استخداماً التي تُؤخذ عن طريق الفم والاستنشاق: السالبوتامول، والتيربوتالين، الميتابروتيرينول، والبيربوتيرول، والبيتولتيرول، وينتمي السالميتيرول، والفورميتيرول إلى الجيل الأحدث ، وهما من الأدوية طويلة المفعول (يمتد تأثيرها حوالي 12 ساعة أو أكثر)، ويبدو أن هذه الأدوية عند تزامن إعطائها مع الكورتيكوستيرويدات المستنشقة فإنها تُحسِّن من أعراض مرض الربو، والجدير بالذكر أن توصيل ناهضات المستقبلات الأدرينالية من خلال الاستنشاق يؤدي إلى حدوث تأثير موضعي كبير على العضلات الملساء في المسالك الهوائية مع أقل سمّية جهازية، و نظراً لأن ناهضات بيتا 2 لا تخضع للأيض بإنزيم الكاتيكول أرثو ميثيل نرانسفيراز فعند تناولها جهازياً قد تُسبِّب آثاراً جانبية واضحة.

الآثار الجانبية: ومن آثارها الجانبية: حدوث الارتعاش، والقلق، والأرق، وتسرّع ضربات القلب، والصداع وارتفاع ضغط الدم وغيرها.

موانع الاستعمال : يُمنع استعمال المُحاكيات السمبثاوية للمرضى الذين لديهم فرط الحساسية لهذه الأدوية.

الاحتياطات: يجب أن تُستخدم المُحاكيات السمبثاوية بحذر في المرضى الذين لديهم ارتفاع في ضغط الدم، وضَعْف في عضلة القلب ، وفرط في نشاط الغدة الدرقية، والجلوكوما، وداء السكري ، وفي حالة الحمل.

(ii) مركبات الميثيل زانثين

تشمل مركبات الميثيل زانثين المهمة : الثيوفيلين ، والثيوبرومين ، والكافيين، ومن بين هذه المركبات الطبيعية الثلاثة فإن الثيوفيلين هو الأكثر انتقائية للعضلات الملساء، في حين أن الكافيين هو المركب الذي يكون تأثيره المركزي أكثر وضوحاً، ويُعد الأمينوفيلين مشتق الثيوفيلين الأكثر استخداماً للأغراض العلاجية.

آلية العمل

- التثبيط التنافسي لإنزيم الفوسفوديستيراز (PDE)؛ مما يؤدي إلى زيادة مستوى (cAMP).

- تمنع بشكل تنافسي عمل الأدينوزين على مستقبلات الأدينوزين A1 و A2، (وقد ثبت أن الأدينوزين يتسبب في انقباض العضلات الملساء في المسالك الهوائية، و يثير إفراز الهيستامين من الخلايا البدينة في المسارات الهوائية).
- تمنع إطلاق الهيستامين والليوكوتراين من الخلايا البدينة

(iii) مُناهضات المستقبِلات المسكارينية

تعمل الأدوية المضادة للمسكارين مثل: كبريتات الأتروبين على تثبيط تأثير الأسيتيل كولين بشكل تنافسي في المستقبلات المسكارينية ، ومن ثَمَّ تمنع انقباض العضلات الملساء بالمسالك الهوائية ، وتقلل إفراز المخاط الذي يَحْدث استجابةً لنشاط العصب الحائر، وتشمل الأعراض الجانبية الجهازية الناتجة عن الامتصاص السريع: احتباس البول، وتسرّع القلب ، والاستثارة والتهيج، وحدوث التأثيرات الموضعية مثل: الجفاف المفرط للفم، ويتم امتصاص بروميد الإبراتروبيوم (Ipratropium bromide) بشكل ضعيف، ولا يدخل بسهولة إلى الجهاز العصبي المركزي ، وهذا الأمر يسمح لنا بإيصال جرعات عالية بأمان إلى المستقبلات المسكارينية في الممرات الهوائية من دون حدوث تأثيرات سلبية على الجهاز العصبي المركزي.

ويبدو أن الأدوية المضادة للمستقبلات المسكارينية تكون أقل فعّالية من ناهضات بيتا في علاج التشنّج القصبي الناجم عن الربو؛ لذلك فإن إضافة الإبراتروبيوم يعزز توسّع القصبات المُحدَث بواسطة الألبوتيرول الذي يتم استنشاقه في الربو الحاد الشديد، وتُعد العوامل المضادة للمسكارين ذات فعّالية كبيرة في أمراض الانسداد الرئوي المزمن - ربما أكثر من الربو، وهي أيضاً مفيدة كعلاجات بديلة للمرضى الذين لا يتحملون ناهضات بيتا.

ثانياً: معدِّلات الليكوترايين

تمنع هذه الأدوية آثار الليكوترايينات والمواد الكيميائية التي تؤثر في الجهاز المناعي، وتسبب أعراض الربو، وقد تساعد مُعدِّلات الليكوترايينات في منع ظهور الأعراض لمدة قد تصل إلى أكثر من 24 ساعة، ومن أمثلتها: المونتيلوكاست (Singulair) والزافيرلوكاست (Accolate)، والزيليتون (Zyflo)

ثالثاً: مثبتات الخلايا البدينة

من أمثلة مثبتات الخلايا البدينة: كرومولين الصوديوم، وتعمل هذه الأدوية على زيادة استقرار الخلايا البدينة ، ومن ثَمَّ يتم منع إفراز الهيستامين والوسيطات الأخرى منها، وذلك من خلال تغيير وظيفة قناة الكلوريد المتأخرة في غشاء الخلية (Delayed Chloride Channel in Cell Membrane)، ولكن هذه الأدوية لا يكون لها دور بمجرد انطلاق الوسائط الالتهابية؛ لذلك تُستخدم في الوقاية من الالتهاب، ومن استخداماتها السريرية:

1. علاج الربو الناجم عن المستضدات، وكذلك المُستحث بواسطة التمارين الرياضية والمُحفزات غير القائمة على المستضدات.
2. علاج الربو المهني.

رابعاً: العوامل المضادة للالتهابات(الكورتيكوستيرويدات)

تُستخدم الكورتيكوستيرويدات للأغراض العلاجية والوقائية في حالات الربو القصبي، حيث يظهر تأثيرها من خلال فعّاليتها الواسعة المضادة للالتهابات التي تشتمل على تثبيط إنتاج الوسائط الالتهابية، كما أنها تقوي تأثيرات ناهضات المستقبلات الأدرينالية، ومن بين الكورتيكوستيرويدات شائعة الاستخدام: الهيدروكورتيزون ، والبريدنيزولون ، والبيكلوميثازون ، والترياميسينولون وغيرها، ويمكن إعطاؤها عن طريق الاستنشاق كرذاذ، أو عن طريق الفم، أو الحقن الوريدي، ولكن بسبب التأثيرات الضارة الشديدة التي تحدث عند تناول الكورتيكوستيرويدات عن طريق الفم أو بالحقن بشكل مزمن فيُفضِّل أن يقتصر استخدامها على المرضى الذين يحتاجون إلى علاج عاجل، والذين لم تتحسّن أعراضهم مع الأدوية الموسِّعة للقصبات، ويُعد العلاج بالاستنشاق على هيئة رذاذ (Aerosol) الطريقة الأكثر فعّالية لتقليل الآثار الجانبية الجهازية، ويجب عدم التوقّف المفاجئ للعلاج بالكورتيكوستيرويدات بسبب احتمالية التعرّض لقصور الغدة الكظرية، ويجب تقليل الجرعات تدريجياً بعد التحسّن، ومن الأفضل تعاطي جرعات منتظمة مُضَبَّطة من الكورتيكوستيرويدات على هيئة أيروسولات للوقاية من الربو لاحقاً، ومن الآثار الجانبية: قمع المحور الوطائي ـ النخامي ـ الكظري، وهشاشة العظام، واحتباس الصوديوم، وارتفاع ضغط الدم، والكاتاراكت (تغيُّم عدسة العين)، وضَعْف النمو عند الأطفال، والقابلية للإصابة بعدوى الفطريات مثل: داء المبيضات الفموي.

خامساً: العلاج البيولوجي

تم تطوير بعض الأدوية البيولوجية لتستهدف الخلايا اليوزينية، والسيتوكينات، وتُقَلِّل أعدادها في الجسم، وتُخَفِّف حِدَّة الالتهاب، وعند أخذها مع أدوية الربو الشُّعبي الأخرى، فإنها تُساعد المصابين بأشد أنواع الربو على تخفيف أعراضهم بشكل أفضل، خصوصاً الربو الشديد الذي لا يُمكن علاج أعراضه بالأدوية العادية. ومن أمثلة تلك الأدوية: الأوماليزوماب، وهو يُستخدَم عادةً في تقليل رَدِّ فعل الجهاز المناعي الذي يتسبَّب في ظهور أعراض الحساسية، والربو، ويتمُّ إعطاء هذا الدواء عن طريق الحقن مدة تتراوح بين مرتين إلى أربع مرات أسبوعياً، ولا يُوصَى به بشكل عام للأطفال تحت سن 12، وفي حالات نادرة، تَسَبَّبَ هذا الدواء في رَدِّ فعل حسَّاس شكَّل تهديداً للحياة (التأق)، إضافة إلى ذلك أصدرت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية تحذيراً بشأن الخطر المتزايد لمشكلات الأوعية الدموية في الدماغ والقلب في أثناء تَناوُل هذا العقار؛ لذلك يجب أن تتمَّ متابعة أي شخص يتناول هذا العقار عن كثب من جانب المتخصِّصين في مجال الصحة في حال وقوع رَدِّ فعل حادٍّ.

(2) الأدوية المضادة للسعال

يُعد السعال رد فعل وقائي لطرد البلغم وغيره من المواد المهيجِّة الموجودة في المجرى التنفسي، وللسعال نوعان هما:

(1) سُعال مُنتِج للبلغم (يطرد الإفرازات بشكل فعّال).

(2) سُعال غير منتج للبلغم (قد ينتج عن التدخين، أو المهيجات الموضعية)، وتُعرف مضادات السعال بأنها الأدوية التي تُستخدم لتخفيف شدة السعال ومُعدَّل تكراره، وهناك نوعان من مضادات السعال هما:

1. مضادات السعال المركزية، وهي تعمل على تثبيط مركز السعال في النخاع المستطيل بالمخ، ويمكن تقسيمها إلى مجموعتين:

- مضادات السعال أفيونية المفعول مثل : الكودايين ، والهيدروكودين، ... إلخ.
- مضادات السعال غير الأفيونية مثل : ديكستروميثورفان.

2. مضادات السعال المحيطية: وهي تعمل على تقليل مدخول المنبهات إلى مستقبلات السعال الموجودة في المجرى التنفسي، على سبيل المثال: الْمُلطِّفات (demulcents) مثل: أقراص المصّ (اللوزنجات) المحتوية على العرقسوس، والعسل، وأيروسولات المخدرات الموضعية مثل: الليدوكائين.

ملحوظة: تكسو المواد الملطفة الغشاء المخاطي البلعومي المتهيج، والتي لديها تأثير مسكن خفيف موضعي .

طاردات البلغم: هي أدوية تساعد على إزالة المخاط السميك من الممرات التنفسية، على سبيل المثال قلوانـي الايبيكاك (Ipecac alkaloid)، وسترات الصوديوم ، والمحلول الملحي ، والجوانفينيسين (Guanfenesin) ، وأملاح البوتاسيوم.

الكوديين

- الكوديين هو عقار مُخدِّر أقل إدماناً نسبياً، وهو مضاد مركزي للسعال
- الآثار الجانبية: جفاف الفم، والإمساك، والاعتماد (الإدمان).

الديكستروميثورفان

- يُعد الديكستروميثورفان مضاداً اصطناعياً للسعال أفيوني المفعول، وخالياً من الخواص المسكنة والمسببة للإدمان مثل: أفيونيات المفعول الأخرى.
- آثاره الجانبية الرئيسية تتمثل في تثبيط الجهاز التنفسي.

مُذيبات البلغم: هي العوامل التي تُسهّل المخاط وتسيّل طرده، مثل: الأسيتيل سستايين (Acetylcysteine)، والبرومهكسين (Bromhexin).

مزيلات الاحتقان: تُعرف مزيلات الاحتقان بأنها الأدوية التي تقلل احتقان الممرات الأنفية والتي بدورها تفتح انسداد الممرات الأنفية، وتعزِّز تصريف الجيوب الأنفية، على سبيل المثال: الفينيليفرين (Phenylephrine) ، والأوكسي ميتازولين (Oxymetazoline)، ... إلخ. وتُعد مزيلات احتقان الأغشية المخاطية ناهضات لمستقبلات ألفا 1 ، ومن ثَمَّ تضيّق الأوعية الدموية الصغيرة الموجودة في أغشية الأنف، فتعمل على تقليل الاحتقان في الممرات الأنفية، وتُستخدم مزيلات الاحتقان لعلاج الاحتقان المصاحب لالتهاب الأنف، وحمى القشّ، والتهاب الأنف التحسسي، وبدرجة أقل نزلات البرد، ويمكن إعطاء هذه الأدوية عن طريق الأنف، أو الفم للحصول على فعّالية طويلة المدة، وتنقسم مزيلات الاحتقان إلى:

- مزيلات الاحتقان قصيرة المفعول التي تُعطى موضعياً مثل: الفينيليفيرن (Phenylepherne) ، والفينيل بروبانولامين (Phenylpropanolamine).

- مزيـلات الاحتقان طوية المفعول التي يتم تناولها عـن طريـق الفم مثل : الإيفيـدريـن (Ephedrine)، والسـودوإيفيـدريـن (Pseudoephedrine)، والنافازولين (Naphazoline).
- مزيـلات الاحتقـان الموضعيـة طويلـة المفعـول مثـل: الزيلوميتـازولـين (Xylometazoline)، والأوكسي ميتازولين (Oxymetazoline).

(3) الأدوية المستخدمة في علاج التهاب الأنف التحسسي

التهاب الأنف هو تهيّج الغشاء المخاطي للأنف ، ويتميّز بالعطس، وحكة في الأنف، ومخاط سائل، واحتقان، وتزداد حدة الهجمة بواسطة التعرّض لمهيّج ما تم استنشاقه (مثل: الغبار، وحبوب اللقاح، وفراء الحيوانات)، حيث تتفاعل تلك المهيّجات مع الخلايا البدينة المغلفة بالجلوبولين المناعي E، مما يؤدي إلى إفراز الوسائط الالتهابية مثل الهيستامين، والليكوترايين، وعوامل التهابية أخرى تسبب تورّم الغشاء المخاطي، والارتشاح الخلوي، ومن ثَمَّ تضم علاجات الخط الأول توليفة من مضادات الهيستامين ومزيلات الاحتقان، ولكن كما ذكرنا سابقاً قد يكون للتعاطي الفموي آثار جانبية جهازية بشكل أكبر، وعموماً يمكن تقسيم أدوية علاج التهاب الأنف التحسسي إلى ما يأتي:

1. مضادات الهيستامين.
2. ناهضات مستقبلات ألفا الأدرينالية (مزيلات الاحتقان).
3. الكورتيكوستيرويدات التي تكون فعّالة في العلاج إذا تم إعطاؤها على هيئة بخاخات للأنف.
4. الكرومولين الذي يمكن تعاطيه داخل الأنف، ولكن بشكل خاص قبل التعرّض للمستضدات المسببة للتحسس.

(4) الأدوية المستخدمة في علاج المرض الرئوي الساد المزمن

يُعرف المرض الرئوي الساد المزمن بأنه انسداد مزمن غير قابل للاعتكاس لمجرى الهواء بالرئة، ويُعد التدخين عامل الخطر الأكبر في الإصابة به، وقد يستجيب هذا المرض للعلاج بموسّعات الشُعَب مثل: الأدوية المضادة للكولين، وناهضات مستقبلات بيتا الأدرينية، والثيوفيلين، ولا تستطيع هذه الأدوية أن تشفي من المرض أو حتى تقلل تطوّره بشكلٍ واضح، ولكنها تكون مجرد محاولةٍ لتقييم أي ضرر قابل للاعتكاس قد يكون موجوداً، وقد تكون الجلوكورتيكويدات أيضاً مفيدة في علاج تفاقم المرض الحاد لدى بعض المرضى.

المجموعة الثانية عشرة: مُرخيات العضلات الهيكلية

تنقسم مرخيات العضلات الهيكلية إلى مجموعتين من الأدوية، المجموعة الأولى: الحاصرات العصبية العضلية (Neuromuscular Blockers) التي تسبب شللاً لحركة العضلات، وتؤثر في الصفيحة العصبية العضلية الانتهائية (Neuromuscular end-plate)، والمجموعة الثانية: مضادات التشنّجات (Spasmolytics) التي لها تأثير أخف، وتؤثر في موضع آخر مختلف عن الصفيحة العصبية العضلية الانتهائية.

1. الحاصرات العصبية العضلية (Neuromuscular Blockers)

نظراً لأن انقباض العضلات الهيكلية يتواسط بالإشارات العصبية الكولينية النيكوتينية، فمن الطبيعي أن نجد تشابهات بينها وبين النقل العصبي في العُقَد العصبية اللاإرادية (Autonomic ganglia)، ولكن يمكن أن يحدث إحصار لوظيفة الصفيحة العصبية العضلية الانتهائية بواسطة نوعين من الآليات أولهما يشبه إحصار المستقبلات الأدرينالية، ويُسمى بالإحصار التنافسي، أو الإحصار غير المسبِّب لزوال الاستقطاب، وثانيهما: يُعد شيئاً مختلفاً، وهو الإحصار المُرافق لزوال الاستقطاب، وسنشرح بالتفصيل فيما يأتي الفروقات بينهما.

الحاصرات التنافسية غير المزيلة للاستقطاب (Competitive Non-Depolarizing Blockers)

الأمثلـة: التوبوكيـوراريـن (Tubocurarine)، والجالامـين (Gallamine)، والبانكيورونيوم (Pancuronium)، والدوكساكيوريوم (Doxacurium).

آلية العمل: تتنافس هذه الأدوية مع الأسيتيل كولين على المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة العصبية العضلية الانتهائية، وتقوم بإحصارها ومنع الأسيتيل كولين من أداء عمله، وهنا يكون الأسيتيل كولين المُفرَز بلا وظيفة، ويتعرّض للتحلل بواسطة إنزيمات الكولين أستراز؛ مما يؤدي إلى شلل العضلات، ويمكن اعتكاس تأثير هذه الأدوية من خلال زيادة كمية الأسيتيل كولين في الصفيحة العصبية العضلية الانتهائية، ويتحقق ذلك من خلال إعطاء مثبطات الكولين أستراز مثل: النيوستجمين، وفي تلك الحالة يمكن تجنب التعرّض للتأثيرات السلبية المُصاحبة لتنشيط المستقبلات الكولينية الأخرى غير النيكوتينية (أي: المستقبلات الماسكارينية) بواسطة إعطاء الأتروبين.

الحاصرات المُزِيلة للاستقطاب (Depolarizing Blockers)

الأمثلة: الساكسينيل كولين (Succinylcholine)، والديكاميثونيوم (Decamethonium).

آلية العمل: تعمل هذه الأدوية من خلال الحفاظ على زوال استقطاب الألياف العصبية، ومن ثَمَّ تمنع انتقال أية إشارة عصبية أخرى، أو أي جهد فعل (Action Potential) عبر تلك الألياف، فتكون المحصلة هي شلل العضلة وارتخاؤها. وعلى غرار الأسيتيل كولين تؤثر تلك الأدوية في المستقبلات النيكوتينية في الصفيحة العصبية العضلية الانتهائية.

والجدير بالذكر أن الساكسينيل كولين له فترة نصف عمر قصيرة، ويجب أن يُعطى بالتسريب المستمر عند الرغبة في الحصول على شلل عضلي لفترة طويلة، وفي الممارسة العملية يتم إعطاء الساكسينيل كولين؛ لتحريض ارتخاء العضلات، ومن ثَمَّ يعقبه دواء آخر غير مزيل للاستقطاب، ويجب الانتباه إلى أنه في حالة المرضى الذين لديهم قصور في إنزيم الكولين أستراز الكاذب (Pseudocholinesterase) تزيد فترة عمر الساكسينيل كولين، وتتأخر قدرة المرضى على تحريك عضلاتهم بعد العمليات الجراحية، ويجب مراقبة تنفسهم جيداً حتى الإفاقة.

2. مضادات التشنّج العضلي (Spasmolytics)

هي أدوية نوعية تؤثر في عضلات محدَّدة، ولا تؤثر في كل العضلات الهيكلية كالحاصرات العضلية العصبية، ويمكن استخدامها في علاج الإصابات العضلية، وهي نوعان: الأول يؤثر بشكل مباشر على العضلات مثل الدانترولين، والثاني يُثبِّط التشنّجات العضلية بشكل غير مباشر بواسطة التأثير في الجهاز العصبي المركزي، مثل: الباكلوفين (Baclofen)، والدايازيبام (Diazepam)، والكلورديازيبوكسيد (Chlordiazepoxide).

المجموعة الثالثة عشرة: مضادات السموم (Antidotes)

يتطلب مريض التسمّم الحاد المعالجة السريعة، وتوجد ثلاثة مبادئ أساسية لإدارة التسمّم الحاد هي: دعم الحياة، وتحديد العامل الذي أدى إلى التسمم، وإزالة السموم من الجسم (أو إعطاء الترياق)، ويستعرض الجدول الآتي المواد الأكثر شيوعاً التي يحدث بسببها التسمّم ، والترياق لكلٍ منها:

المادة	الترياق (مضاد السُّم)
الباراسيتامول.	الأسيتيل سستين (Acetylcysteine)، والمثيونين (methionine).
مضادات الكولين إستراز.	الأتروبين (Atropine)، والبراليدوكسيم (pralidoxime).
مضادات المسكارين.	الفيزوستجمين (Physostigmine).
الحديد.	الديفيروكسامين (Desferrioxamine).
الأدوية أفيونية المفعول.	النالوكسون (Naloxone)، والنالتريكسون (naltrexone).
مركبات البنزوديازيبينات.	الفلومازينيل (Flumazenil).
الهيبارين.	سلفات البروتامي (Protamine sulfate).
الوارفارين.	فيتامين K1 (Vitamin K1)
الديجوكسين.	الديجيبايند (Digibind)، وهو عامل مضاد نوعي للديجوكسين.
الميثانول.	الإيثانول (Ethanol).
أول أكسيد الكربون.	الأكسجين (O_2).
الرصاص.	إديتات الكالسيوم ثنائي الصوديوم (Calicum disodium edetate).
الزرنيخ، والذهب، والزئبق، والبزموت، الأنتيموني.	الديمركابرول (Dimercaprol).
النحاس، والزنك، والذهب.	البنسيلامين D (D-penicillamine).

المجموعة الرابعة عشرة: الأدوية المستخدمة في علاج داء السكري

أولاً: خافضات سكر الدم

أ. الأنسولين (لعلاج النوع الأول من داء السكري)

تشمل مصادر الأنسولين: الأنسولين المستخلَص من الخنزير ، أو البقر ، أو مزيج منهما ، وكذلك الأنسولين البشري (باستخدام تقنية الحمض النووي المؤتَلف). وتعتمد آلية عمله على خفض مستوى الجلوكوز في الدم من خلال زيادة الاستفادة من الجلوكوز في الأنسجة الطرفية، وتعزيز تخليق الجليكوجين وتخزينه.

أنواع تحضيرات الأنسولين

النوع	طريقة الإعطاء	بداية المفعول (بالساعات)	مدة التأثير (بالساعات)
الأنسولين العادي.	داخل الوريد، وتحت الجلد، وداخل العضل.	من ربع ساعة - ساعة.	(7-5)
الأنسولين البطيء (Lente insulin).	تحت الجلد، وداخل العضل.	من ساعة- ساعة ونصف.	(24-18)
أنسولين بروتامين الزنك.	تحت الجلد، وداخل العضل.	من أربع إلى ثماني ساعات.	36

ملحوظة : الأنسولين العادي فقط هو الذي يمكن إعطاؤه عن طريق الوريد.

دواعي استخدام تحضيرات الأنسولين:

(1) في حالة داء السكري المعتمد على الأنسولين.

(2) في حالة داء السكري غير المعتمد على الأنسولين والذي لا يتم التحكّم به بواسطة النظام الغذائي والأدوية الخافضة لسكر الدم الفموية.

(3) الحماض الكيتوني الناتج عن مرض السكري.

(4) السيطرة على مرض السكري في أثناء الحمل والجراحات، والعدوى.

(5) علاج فرط بوتاسيوم الدم بسبب الفشل الكلوي.

ب. أدوية خفض سكر الدم الفموية (لعلاج النوع الثاني من داء السكري)

تتطلب الإدارة الأكثر فاعلية لمرض السكري نهجاً متعدد التخصصات يتضمن كلاً من تعديل نمط الحياة مع النظام الغذائي، والتمارين، والعلاجات الدوائية بحسب الحاجة لتحقيق نسبة سكر الدم المرغوبة، ويجب أن يشجع ممارسو الرعاية الصحية المرضى على الجمع بين تعديلات نمط الحياة والعوامل الدوائية الفموية؛ للتحكم الأمثل في نسبة السكر في الدم ، لا سيما مع تقدّم داء السكري من النوع 2 الذي يصاحبه فقدان مستمر لوظيفة خلايا بيتا في البنكرياس، وتأثُّر إنتاج الأنسولين، وتشمل أدوية خفض سكر الدم الفموية ما يأتي:

- مركبات السلفونيل يوريا (Sulfonylureas) مثل: جليبيزيد (Glipizide)، جليبوريد (Glyburide) ، جليكلازيد (Gliclazide) ، جليميبيريد (Glimepiride).
- المجليتينايدات (Meglitinides) مثل : الريباجلينيد (Repaglinide) والناتيجلينيد (Nateglinide)
- البايجوانيدات (Biguanides) مثل : الميتفورمين (Metformin) .
- مركبات الثيازوليدين ديون (Thiazolidinediones) مثل: الروزيجليتازون (Rosiglitazone) ، والبيوجليتازون (Pioglitazone) .
- مثبطات الألفا جلوكوزايداز (α-Glucosidase inhibitors) مثل: الأكاربوز (Acarbose)، والميجليتول (Miglitol)، والفوجليبوز (Voglibose).
- مثبطات ثنائي ببتيديل الببتيداز- 4 (DPP-4 inhibitors) مثل: الساكساجليبتين (Saxagliptin)، والفيلداجليبتين (Vildagliptin)، واللليناجليبتين (Linagliptin)، والسيتاجليبتين (Sitagliptin)، والألوجليبتين (Alogliptin).

- مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والجلوكوز 2 (SGLT2 inhibitors) مثل: الداباجليفلوزين (Dapagliflozin)، والكاناجليفلوزين (Canagliflozin)،
- سيكلوسيت (Cycloset)، أو (البروموكريبتين Bromocriptine mesylate)، (Dopamine receptor agonists).

ملحوظة: تُعد نظائر الأميلين (Amylin analogues) مثل : البراملينتيد (Pramlintide) من الأدوية الخافضة لسكر الدم، ولكنها تُعطى بالحقن ولا تُؤخذ عن طريق الفم.

آلية العمل

- مركبات السلفونيل يوريا : ترتبط مركبات السلفونيل يوريا بقنوات البوتاسيوم الحساسة للأدينوسين ثلاثي الفسفات (K-ATP channels) في خلايا بيتا البنكرياسية حيث يؤدي هذا إلى تثبيط تلك القنوات وتغيير جهد الراحة للغشاء الخلوي (resting membrane potential)؛ مما يتسبب في تدفّق الكالسيوم، وتحفيز إفراز الأنسولين.
- المجليتينايدات: تؤثر في مستقبلات مختلفة لخلايا بيتا بالبنكرياس ، ولكنها تعمل بشكل مشابه للسلفونيل يوريا من خلال تنظيم قنوات البوتاسيوم الحساسة للأدينوزين ثلاثي الفسفات في خلايا بيتا البنكرياسية؛ مما يؤدي إلى زيادة إفراز الأنسولين.
- يزيد الميتفورمين من نشاط البروتين كيناز المُنشَّط بالأدينوزين أحادي الفسفات الكبدي؛ مما يقلل من تكوين الجلوكوز الكبدي، وتكوين الدهون، ويزيد من الامتصاص المتواسط بالأنسولين للجلوكوز في العضلات.
- مركبات الثيازوليدين ديون: وهي تُنشِّط المستقبلات المُنشَّطة بمُكاثر البيروكسيسوم من النوع جاما (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PPAR-γ)، وهي مستقبلات نووية تزيد من حساسية الأنسولين، وتؤدي إلى امتصاص الجلوكوز بالأطراف ، كما ترفع من مستوى الأديبونكتين (Adiponectin) وهو سيتوكين يُفرَز من الأنسجة الدهنية، ويزيد من عدد الخلايا الدهنية الحساسة للأنسولين ، ويحفز أيضاً أكسدة الأحماض الدهنية.

- مثبطات الألفا جلوكوزيداز : تعمل مثبطات الألفا جلوكوزيداز عن طريق منع هضم الكربوهيدرات (مثل: النشــا، وعديـدات السكاريد)، وفي العادة يتم تحويل الكربوهيدرات إلى سكريات بسيطة (سكريات أحادية مثل: الجلوكوز والفركتوز) بواسطة إنزيمات ألفا-جلوكوزيداز الموجودة على الخلايا المبطّنة للأمعاء؛ مما يمكّن من امتصاص الكربوهيدرات من خلال الأمعاء، ومن ثَمَّ عند إعطاء مثبطات الألفا جلوكوزيداز فإنها تقلل من تأثير الكربوهيدرات الغذائية على نسبة السكر في الدم.

- مـثـبـطـات ثـنـائــي ببتـيـديــل الببتـيـداز - 4 : وهــي تُثبِّط إنـزيــم (dipeptidyl peptidase 4; DPP- 4)؛ مما يعطـل عديـد الببتيد المُطلِق للأنسولين، والمعتمد على الجلوكوز (glucose-dependent insulinotropic polypeptide ; GIP)، والببتيد الشبيه بالجلوكاجون 1 (GLP-1)؛ لذلك فإن هذه الأدوية تؤثر في مستوى الجلوكوز من خلال تأثيرات متعددة ، مثل: تقليل إفراز الجلوكاجون، وزيادة إفراز الأنسولين المعتمد على الجلوكوز ، وتقليل معدل إفراغ المعدة ، وزيادة الشعور بالشبع.

- مثبطات الناقل المشترك للصوديوم والجلوكوز 2 (SGLT-2): وهي تُثبِّط الناقل المشترك للصوديوم والجلوكوز 2 (SGLT-2) في الأنابيب الدانية بالكبيبات الكلوية؛ مما يؤدي إلى تثبيط إعادة امتصاص 90 % من الجلوكوز ويؤدي إلى بيلة سكرية لدى مرضى السكري؛ مما يتسبب بدوره في خفض مستويات الجلوكوز في البلازما.

- نظائر الأميلين (Amylin analogues): يتكون الأميلين البشري من ببتيد يحتوي على 37 حمضاً أمينياً، ويتم إفرازه مع الأنسولين من خلايا بيتا البنكرياسية. ويُعد البراملينتيد نظيراً اصطناعـياً مُخلقاً يقوم بعمـل تأثيـره عن طريق إبطاء إفراغ المعدة، وزيادة الشعور بالشبع، وبعد الأكل يقلل من مستويات الجلوكوز من خلال تثبيط امتصاص الجلوكوز في الدورة الدموية.

- البروموكريبتين: هو ناهض للدوبامــين مشتقّ مــن الإرجــولين، ويمكن أن يُستخدم في علاج داء السكري من النمط الثاني، حيث يمكن أن يعكس مقاوَمة الأنسولين.

المـراجــــع

References

أولاً: المراجع العربية

- د. قنواتي، جورج شحاتة، تاريخ الصيدلة والعقاقير في العهد القديم والعصر الوسيط، ، الطبعة الثانية، أوراق شرقية للطباعة والنشر والتوزيع ـ بيروت ـ الجمهورية اللبنانية، عام 1996م.

- د. نوفل، عادل (ترجمة)، د. سترينجر، جانيت (تأليف): المفاهيم الأساسية في علم الأدوية، سلسلة المناهج الطبية العربية، مراجعة مركز تعريب العلوم الصحية ـ دولة الكويت، عام 2002م.

ثانياً: المراجع الأجنبية

- Beatriz Luna, Pharm.D., BCPS, AND Mark N. Feinglos, M.D., C.M., Oral Agents in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus, Am Fam Physician, 2001;63(9):1747-1757, 2001.

- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Nucleoside Analogues. [Updated 2020 May 1]. Available from: (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548938/).

- LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes

and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Monoclonal Antibodies. [Updated 2021 Nov 29]. Available from: (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548844/).

- Modrow S., Falke D., Truyen U., Schätzl H., () Viral Proliferation and Replication. In: Molecular Virology. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013 (https://doi.org/10.1007/978-3-642-20718-1_3).
- Liu JK., The history of monoclonal antibody development - Progress, remaining challenges and future innovations, 11;3(4):113-6. doi: 10.1016/j.amsu.2014.09.001. PMID: 25568796; PMCID: PMC4284445, Ann Med Surg (Lond), 2014 Sep.
- Judith Frank, MD, An article titled: Biologics for RA and Other Autoimmune Conditions, 2016 , Available on: (https://www.arthritis-health.com/treatment/medications/biologics-ra-and-other-autoimmune-conditions).
- Laurence L. Brunton, et al., Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13e Eds., McGraw Hill, 2017, (https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189&sectionid=165936845).
- What is Gene Therapy?, US Food & Drug Administration, 2018 (https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cellular-gene-therapy-products/what-gene-therapy).
- Ruth Jessen Hickman, MD, What Are Biologic Treatments?: Differences between Biologic Treatments and Traditional Pharmaceutical Drugs, An article published online and updated on June 25, 2020 (https://www.verywellhealth.com/biologics-or-biological-agents-2615117#what-types-of-biologic-therapy-are-available).

- Bertram G. Katzung, and Todd W. Vanderah, Basic & Clinical Pharmacology, 15e Eds., McGraw Hill, 2021, (https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2988&sectionid=250593594).
- Ganesan K, Rana MBM, Sultan S., Oral Hypoglycemic Medications. [Updated 2022 May 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing, Jan 2022 -. Available on: (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482386).

إصـــــدارات

المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

الكتب الأساسية والمعاجم والقواميس والأطالس

1 ـ دليل الأطباء العرب (1)	إعداد: المركز
2 ـ التنمية الصحية (2)	تأليف: د. رمسيس عبد العليم جمعة
3 ـ نظم وخدمات المعلومات الطبية (3)	تأليف: د. شوقي سالم وآخرين
4 ـ السرطان المهني (4)	تأليف: د. جاسم كاظم العجزان
5 ـ القانون وعلاج الأشخاص المعولين على المخدرات والمسكرات (دراسة مقارنة للقوانين السارية) (5)	تأليف: د.ك. بورتر وآخرين ترجمة: المركز
6 ـ الدور العربي في منظمة الصحة العالمية (6)	إعداد: الأمانة الفنية لمجلس وزراء الصحة العرب
7 ـ دليل قرارات المكتب التنفيذي لمجلس وزراء الصحة العرب (7)	إعداد: الأمانة الفنية لمجلس وزراء الصحة العرب
8 ـ الموجز الإرشادي عن الأمراض التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي (8)	تأليف: د. نيكول ثين ترجمة: د. إبراهيم القشلان
9 ـ السرطان: أنواعه ـ أسبابه ـ تشخيصه طرق العلاج والوقاية منه (9)	تأليف: د. عبد الفتاح عطا الله
10 ـ دليل المستشفيات والمراكز العلاجية في الوطن العربي (10)	إعداد: المركز
11 ـ زرع الأعضاء بين الحاضر والمستقبل (11)	تأليف: د. عبد الفتاح عطا الله
12 ـ الموجز الإرشادي عن الممارسة الطبية العامة (12)	تأليف: كونراد. م. هاريس ترجمة: د.عدنان تكريتي
13 ـ الموجز الإرشادي عن الطب المهني (13)	تأليف: د. هـ.أ. والدرون ترجمة: د. محمد حازم غالب
14 ـ الموجز الإرشادي عن التاريخ المرضي والفحص السريري (15)	تأليف: روبرت تيرنر ترجمة: د. إبراهيم الصياد
15 ـ الموجز الإرشادي عن التخدير (16)	تأليف: د. ج.ن. لون ترجمة: د. سامي حسين
16 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض العظام والكسور (17)	تأليف: ت. دكوورث ترجمة: د. محمد سالم

30 ـ تقنية المعلومات الصحية (واقع واستخدامات تقنية واتصالات المعلومات البعدية في المجالات الصحية)(32)	ترجمة: د. شوقي سالم
31 ـ الموجز الإرشادي عن طب التوليد (33)	تأليف: د. جفري شامبر لين ترجمة: د. حافظ والي
32 ـ تدريس الإحصاء الصحي (عشرون مخططاً تمهيدياً لدروس وحلقات دراسية) (34)	تحرير: س.ك. لوانجا وتشو ـ يوك تي ترجمة: د. عصمت إبراهيم حمود مراجعة: د. عبد المنعم محمد علي
33 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض الأنف والأذن والحنجرة (35)	تأليف: د. ب.د. بول ترجمة: د. زهير عبد الوهاب
34 ـ علم الأجنة السريري (37)	تأليف: د. ريتشارد سنل ترجمة: د. طليع بشور
35 ـ التشريح السريري (38)	تأليف: د. ريتشارد سنل ترجمة: د. محمد أحمد سليمان
36 ـ طب الاسنان الجنائي (39)	تأليف: د. صاحب القطان
37 ـ أطلس أمراض العين في الدول العربية سلسلة الأطالس الطبية (40)	تأليف: د. أحمد الجمل و د. عبد اللطيف صيام
38 ـ الموجز الإرشادي عن أمراض النساء (41)	تأليف: جوزفين بارنز ترجمة: د. حافظ والي
39 ـ التسمية التشريحية (قاموس تشريح) (42)	ترجمة: د. حافظ والي
40 ـ الموجز الإرشادي عن توازن السوائل والكهارل (43)	تأليف: د. شيلا ويللاتس ترجمة: د. حسن العوضي
41 ـ الموجز الإرشادي عن المسالك البولية (44)	تأليف: د. جون بلاندي ترجمة: د. محيي الدين صدقي
42 ـ الموجز الإرشادي عن الأمراض النفسية (45)	تأليف: د. جيمس و د. يليس و ج.م. ماركس ترجمة: د.محمد عماد فضلي
43 ـ دليل الطالب في أمراض العظام والكسور سلسلة المناهج الطبية (46)	تأليف: د. فرانك ألويسيو وآخرين ترجمة: د. أحمد ذياب وآخرين
44 ـ دليل المؤسسات التعليمية والبحثية الصحية في الوطن العربي ـ 3 أجزاء (47)	إعداد: المركز

45 ـ التدرن السريري (48)	تأليف: البروفيسور سير جون كروفتن وآخرين ترجمة: د. محمد علي شعبان
46 ـ مدخل إلى الآنثروبولوجيا البيولوجية (49)	تأليف: د. علي عبدالعزيز النفيلي
47 ـ الموجز الإرشادي عن التشريح (50)	تأليف: د. دي.بي. موفات ترجمة: د. محمد توفيق الرخاوي
48 ـ الموجز الإرشادي عن الطب السريري (51)	تأليف: د. ديڤيد روبنشتين و د. ديڤيد وين ترجمة: د. بيومي السباعي
49 ـ الموجز الإرشادي عن علم الأورام السريري (52)	تأليف: د. باري هانكوك و د.ج ديڤيد برادشو ترجمة: د. خالد أحمد الصالح
50 ـ معجم الاختصارات الطبية (53)	إعداد: المركز
51 ـ الموجز الإرشادي عن طب القلب سلسلة المناهج الطبية (55)	تأليف: د. ج. فليمنج وآخرين ترجمة: د. عاطف أحمد بدوي
52 ـ الهستولوجيا الوظيفية سلسلة المناهج الطبية (56)	تأليف: د. م. بوريسنكو و د. ت. بورينجر ترجمة: أ. عدنان اليازجي
53 ـ المفاهيم الأساسية في علم الأدوية سلسلة المناهج الطبية (57)	تأليف: د. جانيت سترينجر ترجمة: د. عادل نوفل
54 ـ المرجع في الأمراض الجلدية سلسلة المناهج الطبية (58)	تأليف: د. صالح داود و د. عبد الرحمن قادري
55 ـ أطلس الأمراض الجلدية سلسلة الأطالس الطبية (59)	تأليف: د. جيفري كالين وآخرين ترجمة: د. حجاب العجمي
56 ـ معجم مصطلحات الطب النفسي سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (60)	إعداد: د. لطفي الشربيني مراجعة: د. عادل صادق
57 ـ أساسيات طب الأعصاب سلسلة المناهج الطبية (61)	تأليف: د. إ.م.س. ولكنسون ترجمة: د. لطفي الشربيني، و د. هشام الحناوي
58 ـ معجم مصطلحات علم الأشعة والأورام سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (62)	إعداد: د. ضياء الدين الجماس وآخرين مراجعة وتحرير: مركز تعريب العلوم الصحية
59 ـ علم الطفيليات الطبية سلسلة المناهج الطبية (63)	تأليف: د. و. بيك، ود. ج. ديڤيز ترجمة: د. محمد خير الحلبي
60 ـ الموجز الإرشادي عن فيزيولوجيا الإنسان سلسلة المناهج الطبية (64)	تحرير: د. جون براي وآخرين ترجمة: د. سامح السباعي

75 ـ الموجز الإرشادي عن علم الاجتماع الطبي — تأليف: د. ديڤيد هاناي
سلسلة المناهج الطبية (79) — ترجمة: د. حسن العوضي

76ـ دليل المراجعة في أمراض النساء والتوليد — تأليف: د. إيرول نورويتز
سلسلة المناهج الطبية (80) — ترجمة: د. فرحان كوجان

77ـ دليل المراجعة في أمراض الكلى — تأليف: د. كريس كالاهان و د. باري برونر
سلسلة المناهج الطبية (81) — ترجمة: د. أحمد أبو اليسر

78ـ دليل المراجعة في الكيمياء الحيوية — تأليف: د.بن جرينشتاين و د.آدم جرينشتاين
سلسلة المناهج الطبية (82) — ترجمة: د. يوسف بركات

79ـ أساسيات علم الدمويات — تأليف: د.ڤ. هوفبراند وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (83) — ترجمة: د. سعد الدين جاويش وآخرين

80 ـ الموجز الإرشادي عن طب العيون — تأليف: د. بروس جيمس
سلسلة المناهج الطبية (84) — ترجمة: د. سرى سبع العيش

81 ـ مبادئ نقص الخصوبة — تأليف: د. بيتر برود و د. أليسون تايلور
سلسلة المناهج الطبية (85) — ترجمة: د. وائل صبح و د. إسلام أحمد حسن

82 ـ دليل المراجعة في الجهاز الهضمي — تأليف: د. سانيش كاشاف
سلسلة المناهج الطبية (86) — ترجمة: د. يوسف بركات

83 ـ الجراحة الإكلينيكية — تأليف: د. ألفريد كوشيري وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (87) — ترجمة: د. بشير الجراح وآخرين

84 ـ دليل المراجعة في الجهاز القلبي الوعائي — تأليف: د. فيليب آرونسون
سلسلة المناهج الطبية (88) — ترجمة: د. محمد حجازي

85 ـ دليل المراجعة في المكروبيولوجيا — تأليف: د. ستيفن جليسبي و د. كاترين بامفورد
سلسلة المناهج الطبية (89) — ترجمة: د. وائل محمد صبح

86 ـ مبادئ طب الروماتزم — تأليف: د. ميشيل سناث
سلسلة المناهج الطبية (90) — ترجمة: د. محمود الناقة

87 ـ علم الغدد الصماء الأساسي والإكلينيكي — تأليف: فرنسيس جرينسبان و ديڤيد جاردنر
سلسلة المناهج الطبية (91) — ترجمة: د. أكرم حنفي وآخرين

88 ـ أطلس الوراثيات — تأليف: د. إبرهارد باسرج وآخرين
سلسلة الأطالس الطبية (92) — ترجمة: د. وائل صبح وآخرين

89 ـ دليل المراجعة في العلوم العصبية — تأليف: د. روجر باركر وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (93) — ترجمة: د. لطفي الشربيني

90 ـ معجم مصطلحات أمراض الفم والأسنان
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (94)
إعداد: د. فتحي عبد المجيد وفا
مراجعة: د. محمد فؤاد الذاكري وآخرين

91 ـ الإحصاء الطبي
سلسلة المناهج الطبية (95)
تأليف: د. جينيفير بيت وآخرين
ترجمة: د. نائل عبدالقادر وآخرين

92 ـ إعاقات التعلم لدى الأطفال
سلسلة المناهج الطبية (96)
تأليف: د. بيتر بيرك و د. كاتي سيجنو
ترجمة: د. عبد المنعم الباز و أ. سميرة مرجان

93 ـ السرطانات النسائية
سلسلة المناهج الطبية (97)
تأليف: د. أحمد راغب
تحرير: مركز تعريب العلوم الصحية

94 ـ معجم مصطلحات جراحة العظام والتأهيل
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (98)
إعداد: د. عبد الرزاق سري السباعي وآخرين
مراجعة: د. أحمد ذياب وآخرين

95 ـ التفاعلات الضائرة للغذاء
سلسلة المناهج الطبية (99)
إعداد: د. جودث بيترس
ترجمة: د. طه قمصاني و د. خالد مدني

96 ـ دليل المراجعة في الجراحة
سلسلة المناهج الطبية (100)
تأليف: د. بيرس جراس و د. نيل بورلي
ترجمة: د. طالب الحلبي

97 ـ الطب النفسي عند الأطفال
سلسلة المناهج الطبية (101)
تأليف: د. روبرت جودمان و د. ستيفن سّكوت
ترجمة: د. لطفي الشربيني و د. حنان طقش

98 ـ مبادئ نقص الخصوبة (ثنائي اللغة)
سلسلة المناهج الطبية (102)
تأليف: د. بيتر برود
ترجمة: د. وائل صبح وآخرين

99 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف A)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (103)
إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي

100 ـ دليل المراجعة في التاريخ المرضي
والفحص الإكلينيكي
سلسلة المناهج الطبية (104)
تأليف: د. جونشان جليادل
ترجمة: د.محمود الناقة و د. عبد الرزاق السباعي

101 ـ الأساسيات العامة ـ طب الأطفال
سلسلة المناهج الطبية (105)
تأليف: د. جوديث سوندهايمر
ترجمة: د. أحمد فرج الحسانين وآخرين

102 ـ دليل الاختبارات المعملية
والفحوصات التشخيصية
سلسلة المناهج الطبية (106)
تأليف: د.دنيس ويلسون
ترجمة: د. سيد الحديدي وآخرين

103 ـ التغيـرات العالمية والصحة
سلسلة المناهج الطبية (107)
تحرير: د. كيلي لي و چيف كولين
ترجمة: د. محمد براء الجندي

104 ـ التعرض الأولي
الطب الباطني: طب المستشفيات
سلسلة المناهج الطبية (108)
تأليف: د. تشارلز جريفيث وآخرين
ترجمة: د. عبدالناصر كعدان وآخرين

105 ـ مكافحة الأمراض السارية
سلسلة المناهج الطبية (109)
تحرير: د. نورمان نوح
ترجمة: د. عبدالرحمن لطفي عبدالرحمن

106 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصـدار الأول حرف B)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (B)
إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
إشراف: د. عبدالرحمن عبدالله العوضي

107 ـ علم النفس للممرضات ومهنيي الرعاية الصحية
سلسلة المناهج الطبية (110)
تأليف: د. جين ولكر وآخرين
ترجمة: د. سميرة ياقوت وآخرين

108 ـ التشريح العصبي(نص وأطلس)
سلسلة الأطالس الطبية العربية (111)
تأليف: د. چون هـ ـ مارتن
ترجمة: د.حافظ والي وآخرين

109 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصـدار الأول حرف C)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (C)
إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي

110 ـ السرطان والتدبير العلاجي
سلسلة المناهج الطبية (112)
تأليف: روبرت سوهامي ـ جيڤري توبياس
ترجمة: د. حسام خلف وآخرين

111 ـ التشخيص والمعالجة الحالية: الأمراض المنقولة جنسياً
سلسلة المناهج الطبية (113)
تحرير: د. جيفري د.كلوسنر وآخرين
ترجمة: د. حسام خلف وآخرين

112 ـ الأمراض العدوائية .. قسم الطوارئ ـ التشخيص والتدبير العلاجي
سلسلة المناهج الطبية (114)
تحرير: د. إلين م. سلاڤين وآخرين
ترجمة: د. ضياء الدين الجماس وآخرين

113 ـ أسس الرعاية الطارئة
سلسلة المناهج الطبية (115)
تحرير: د. كليف ايڤانز وآخرين
ترجمة: د. جمال جودة وآخرين

114 ـ الصحة العامة للقرن الحادي والعشرين آفاق جديدة للسياسة والمشاركة والممارسة
سلسلة المناهج الطبية (116)
تحرير: د. جودي أورم وآخرين
ترجمة: د. حسناء حمدي وآخرين

115 ـ الدقيقة الأخيرة ـ طب الطوارئ سلسلة المناهج الطبية(117)	تحرير: د. ماري جو واجنر وآخرين ترجمة: د. ناصر بوكلي حسن وآخرين
116 ـ فهم الصحة العالمية سلسلة المناهج الطبية(118)	تحرير: د. وليام هـ . ماركال وآخرين ترجمة: د. جاكلين ولسن وآخرين
117 ـ التدبير العلاجي لألم السرطان سلسلة المناهج الطبية(119)	تأليف: د. مايكل فيسك و د. ألين برتون ترجمة: د.أحمد راغب و د. هشام الوكيل
118 ـ التشخيص والمعالجة الحالية ـ طب الروماتزم ـ سلسلة المناهج الطبية(120)	تأليف: د. جون إمبودن وآخرين ترجمة: د. محمود الناقة وآخرين
119 ـ التشخيص والمعالجة الحالية ـ الطب الرياضي سلسلة المناهج الطبية(121)	تحرير: د. باتريك ماكموهون ترجمة: د. طالب الحلبي و د. نائل بازركان
120 ـ السياسة الاجتماعية للممرضات والمهن المساعدة سلسلة المناهج الطبية (122)	تأليف: د. ستيڤن بيكهام و د.ليز ميرابياو ترجمة: د. لطفي عبد العزيز الشربيني وآخرين
121 ـ التسمم وجرعة الدواء المفرطة سلسلة المناهج الطبية (123)	تحرير: د. كينت أولسون وآخرين ترجمة: د. عادل نوفل وآخرين
122 ـ الأرجية والربو "التشخيص العملي والتدبير العلاجي" سلسلة المناهج الطبية (124)	تحرير: د. مسعود محمدي ترجمة: د. محمود باكير وآخرين
123 ـ دليل أمراض الكبد سلسلة المناهج الطبية (125)	تحرير: د. لورانس فريدمان و د. أيميت كيبفي ترجمة: د. عبد الرزاق السباعي وآخرين
124 ـ الفيزيولوجيا التنفسية سلسلة المناهج الطبية (126)	تأليف: د. ميشيل م. كلوتير ترجمة: د. محمود باكير وآخرين
125 ـ البيولوجيا الخلوية الطبية سلسلة المناهج الطبية (127)	تأليف: روبرت نورمان و ديڤيد لودويك ترجمة: د. عماد أبو عسلي و د. رانيا توما
126 ـ الفيزيولوجيا الخلوية سلسلة المناهج الطبية (128)	تأليف: د. مورديكاي بلوشتاين وآخرين ترجمة: د. نائل بازركان
127 ـ تطبيقات علم الاجتماع الطبي سلسلة المناهج الطبية (129)	تحرير: د. جراهام سكامبلر ترجمة: د. أحمد ديب دشاش
128 ـ طب نقل الدم سلسلة المناهج الطبية (130)	تأليف: د. جيفري ماكولف ترجمة: د. سيد الحديدي وآخرين
129 ـ الفيزيولوجيا الكلوية سلسلة المناهج الطبية (131)	تأليف: د.بروس كوبن وآخرين ترجمة: د. محمد بركات

130 ـ الرعاية الشاملة للحروق — تأليف: د. ديفيد هيرنادون
سلسلة المناهج الطبية (132) — ترجمة: د. حسام الدين خلف وآخرين

131 ـ سلامة المريض ـ بحوث الممارسة — تحرير: د. كيرين ولش و د. روث بودن
سلسلة المناهج الطبية (133) — ترجمة: د. تيسير العاصي

132 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية — إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
(الإصدار الأول حرف D) — إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (D)

133 ـ طب السفر — تحرير: د. جاي كايستون وآخرين
سلسلة المناهج الطبية (134) — ترجمة: د.عادل نوفل وآخرين

134 ـ زرع الأعضاء — تحرير: د. جون فورسيث
دليل للممارسة الجراحية التخصصية — ترجمة:د. عبد الرزاق السباعي
سلسلة المناهج الطبية (135) — د. أحمد طالب الحلبي

135 ـ إصابات الأسلحة النارية في الطب الشرعي — تأليف: د. محمد عصام الشيخ
سلسلة المناهج الطبية (136)

136 ـ "ليڤين وأونيل" القدم السكري — تأليف: د. جون بوكر و مايكل فايڤر
سلسلة المناهج الطبية (137) — ترجمة:د. أشرف رمسيس وآخرين

137 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية — إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
(الإصدار الأول حرف E) — إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (E)

138 ـ معجم تصحيح البصر وعلوم الإبصار — تأليف: د. ميشيل ميلودوت
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة(138) — ترجمة: د. سُرى سبع العيش
و د. جمال إبراهيم المرجان

139 ـ معجم "بيلير" — تأليف: د. باربرا ـ ف. ويللر
للممرضين والممرضات والعاملين — ترجمة: د. طالب الحلبي وآخرين
في مجال الرعايـة الصحيـة
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (139)

140 ـ علم أعصاب النوم — تأليف: د. روبرت ستيكجولد و ماثوي والكر
سلسلة المناهج الطبية (140) — ترجمة: د. عبير محمد عدس
و د. نيرمين سمير شنودة

141 ـ كيف يعمل الدواء
"علم الأدوية الأساسي لمهنيي الرعاية الصحية" — تأليف: د. هيو مكجافوك
سلسلة المناهج الطبية (141) — ترجمة: د. دينا محمد صبري

142 ـ مشكلات التغذية لدى الأطفال "دليل عملي" سلسلة المناهج الطبية (142)	تحرير: أنجيلا ساوثال وكلاريسا مارتن ترجمة: د. خالد المدني وآخرين
143 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصدار الأول حرف F) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (F)	إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
144 ـ المرض العقلي الخطير ـ الأساليب المتمركزة على الشخص سلسلة المناهج الطبية (143)	تحرير: إبراهام رودنيك وديفيد روي ترجمة: د. محمد صبري سليط
145 ـ المنهج الطبي المتكامل سلسلة المناهج الطبية (144)	تأليف: راجا بانداراناياكي ترجمة: د. جاكلين ولسن
146 ـ فقد الحمل "الدليل إلى ما يمكن أن يوفره كل من الطب المكمل والبديل" سلسلة المناهج الطبية (145)	تأليف: جانيتا بنسيولا ترجمة: د. محمد جابر صدقي
147 ـ الألم والمعاناة والمداواة "الاستبصار والفهم" سلسلة المناهج الطبية (146)	تحرير: بيتر ويميس جورمان ترجمة: د. هشام الوكيل
148 ـ الممارسة الإدارية والقيادة للأطباء سلسلة المناهج الطبية (147)	تأليف: جون واتيس و ستيفن كوران ترجمة: د. طارق حمزه عبد الرؤوف
149 ـ الأمراض الجلدية لدى المسنين سلسلة الأطالس الطبية العربية (148)	تأليف: كولبي كريغ إيفانز و ويتني هاي ترجمة: د. تيسير كايد العاصي
150 ـ طبيعة ووظائف الأحلام سلسلة المناهج الطبية (149)	تأليف: د. أرنست هارتمان ترجمة: د. تيسير كايد العاصي
151 ـ تاريخ الطب العربي سلسلة المناهج الطبية (150)	تأليف: د. محمد جابر صدقي
152 ـ عوائد المعرفة والصحة العامة سلسلة المناهج الطبية (151)	تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح
153 ـ الإنسان واستدامة البيئة سلسلة المناهج الطبية (152)	تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح

154 ـ كيف تؤثر الجينات على السلوك
سلسلة المناهج الطبية (153)
تأليف: جوناثان فلنت و رالف غرينسبان
و كينيث كندلر
ترجمة: د. علي عبد العزيز النفيلي
و د. إسراء عبد السلام بشر

155 ـ التمريض للصحة العامة
التعزيز والمبادئ والممارسة
سلسلة المناهج الطبية (154)
تحرير: بول لينسلي و روزلين كين و سارة أوين
ترجمة: د. أشرف إبراهيم سليم

156 ـ مدخل إلى الاقتصاد الصحي
سلسلة المناهج الطبية (155)
تحرير: لورنا جينيس و فيرجينيا وايزمان
ترجمة: د. سارة سيد الحارتي وآخرين

157 ـ تمريض كبار السن
سلسلة المناهج الطبية (156)
تحرير: جان ريد و شارلوت كلارك و آن ماكفارلين
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
و د. محمود علي الزغبي

158 ـ تمريض الحالات الحادة للبالغين
كتاب حالات مرضية
سلسلة المناهج الطبية (157)
تحرير: كارين باج و أيدين مكيني
ترجمة: د. عبد المنعم محمد عطوه
و د. عماد حسان الصادق

159 ـ النظم الصحية والصحة والثروة
والرفاهية الاجتماعية
"تقييم الحالة للاستثمار في النظم الصحية"
سلسلة المناهج الطبية (158)
تحرير: جوسيب فيجويراس و مارتن ماكي
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي وآخرين

160 ـ الدليل العملي لرعاية مريض الخرف
سلسلة المناهج الطبية (159)
تأليف: غاري موريس و جاك موريس
ترجمة: د. عبير محمد عدس

161 ـ تعرّف على ما تأكل
كيف تتناول الطعام دون قلق؟
سلسلة المناهج الطبية (160)
تأليف: جوليا بوكرويد
ترجمة: د. إيهاب عبد الغني عبد الله

162 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف G)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (G)
إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي

163 ـ العلة والصحة النفسية في علم الاجتماع
سلسلة المناهج الطبية (161)
تأليف: آن روجرز و ديفيد پلجريم
ترجمة: د. تيسير عاصي و د. محمد صدقي
و د. سعد شبير

164 ـ تعايش صغار السن مع السرطان
مقتضيات للسياسة والممارسة
سلسلة المناهج الطبية (162)
تأليف: آن جرينيار
ترجمة: د. تيسير كايـد عاصي

165 ـ مقالات في قضـايا الصحـة والبيئـة
سلسلة المناهج الطبية (163)
إعداد: مجموعة من الأطباء والمختصين

166 ـ الخدمة الاجتماعية وتعاطي المخدرات
سلسلة المناهج الطبية (164)
تأليف: إيان بايلور و فيونا مشعام و هيوج أشير
ترجمة: د. دينا محمد صبري

167 ـ أسس الممارسة الطبية المساندة
رؤية نظرية
سلسلة المناهج الطبية (165)
تحرير: آمندا بلابر
ترجمة: د. صالح أحمد ليري
و د.أشرف إبراهيم سليم

168 ـ الصحة البيئية
سلسلة المناهج الطبية (166)
تأليف: ديد مولر
ترجمة: د. حسام عبد الفتاح صديق

169 ـ الطب النووي
سلسلة المناهج الطبية (167)
تأليف: د. إيمان مطر الشمري
و د. جيهان مطر الشمري

170 ـ الطب التكميلي والبديل
سلسلة المناهج الطبية (168)
تأليف: د. محمد جابر صدقي

171 ـ 100 حالة في جراحة وتقويم
العظام وطب الروماتزم
سلسلة المناهج الطبية (169)
تأليف: بارميندر سينج و كاثرين سوالز
محرر السلسلة: جون ريس
ترجمة: د. محمد جابر صدقي

172 ـ التشريح الشعاعي العملي | تأليف: سارة ماك ويليامز
سلسلة المناهج الطبية (170) | ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

173 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية | إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
(الإصدار الأول حرف H) | إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (H)

174 ـ التوحد | تأليف: ماري كولمان و كريستوفر جيلبرج
سلسلة المناهج الطبية (171) | ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

175 ـ الطب التلطيفي | تأليف: د. أمينة محمد أحمد الأنصاري
سلسلة المناهج الطبية (172)

176 ـ التشريح العصبي لمناطق | تأليف: ميشيل بتريدس
اللغة بالدماغ البشري | ترجمة: د. محمد إسماعيل غريب إسماعيل
سلسلة الأطالس الطبية (173)

177 ـ الطعام والإدمان ـ دليل شامل | تحرير: كيلي برونيل و مارك جولد
سلسلة المناهج الطبية (174) | ترجمة: د. سلام محمد أبو شعبان
و د. هبه حمود البالول

178 ـ دور الحيوانات في ظهور | تحرير: نيكولاس چونسون
الأمراض الڤيروسية | ترجمة: د. أحمد محمد شوقي أبو القمصان
سلسلة المناهج الطبية (175)

179 ـ شقيقة الدماغ " الوظيفة والبنية | تحرير: ديفيد بورسوك وآخرين
التصويرية" | ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
سلسلة المناهج الطبية (176) | و د. إيهاب عبد الغني عبد الله

180 ـ معجم الوراثيات | تأليف: روبرت كنج و باميلا موليجان
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (177) | و ويليام ستانسفيلد
ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
و د. شيرين جابر محمد

181 ـ الأمراض الڤيروسية — تأليف: د. قاسم طه الساره
سلسلة المناهج الطبية (178)

182 ـ الوعي باستثمار المعرفة وتنميتها — تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح
سلسلة المناهج الطبية (179)

183 ـ إدارة المستشفيات — تأليف: د. جاكلين ولسن متى
سلسلة المناهج الطبية (180)

184 ـ الضوضاء والدماغ — تأليف: جوس إجرمونت
تكيُّفيَّة البالغين والتطور النمائي — ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
المعتمد على الخبرة
سلسلة المناهج الطبية (181)

185 ـ الممارسة العملية للفحص بفائق الصوت — تأليف: د. جين آلتي و د. إدوارد هوي
دليل مصور — ترجمة: د. جيلان مصطفى أحمد شنب
سلسلة المناهج الطبية (182)

186 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية — إعداد: د. يعقوب أحمد الشراح
(الإصدار الأول حرف I) — إشراف: د. عبد الرحمن عبد الله العوضي
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (I)

187 ـ كيف تموت المدرسة ؟ — تأليف: د. يعقوب أحمد الشراح
سلسلة المناهج الطبية (183)

188 ـ التعامل مع النصوص والمصطلحات — تأليف: د. قاسم طه الساره
الطبية والصحية (دليل المترجم)
سلسلة المناهج الطبية (184)

189 ـ منع عداوى المستشفيات — تأليف: سانجاي سانت و سارة كرين
مشكلات حقيقية وحلول واقعية — و روبرت ستوك
سلسلة المناهج الطبية (185) — ترجمة: د. عبد الرحمن لطفي عبد الرحمن

190 ـ سرطانة الخلايا الكلوية — تحرير: نيزار تانير
سلسلة المناهج الطبية (186) — ترجمة: د. عبير محمد عدس

191 ـ الانتحار — تحرير: دانوتا واسرمان
الموت غير الحتمي — ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
سلسلة المناهج الطبية (187)

192 ـ ما الخطأ في مرارتي ؟ — تأليف: وي ـ ليانج لو و كونراد أونج
فهم استئصال المرارة بتنظير البطن — نتالي نجوي و سنج شانج نجوي
سلسلة المناهج الطبية (188) — ترجمة: د. محمود حافظ الناقة

193 ـ عمل واستخدام الأضداد — تحرير: جاري هوارد و ماثيو كاسر
دليل عملي — ترجمة: د. تيسير كايد عاصي
سلسلة المناهج الطبية (189)

194 ـ التخطيط الصحي — تأليف: د. قاسم طه الساره
سلسلة المناهج الطبية (190)

195 ـ رعاية المحتضرين — تحرير: جوديث بايس
سلسلة المناهج الطبية (191) — محرر السلسلة : بيتي فيريل
ترجمة: د. عبير محمد عدس

196 ـ مدخل إلى علم المصطلح الطبي — تأليف: د. قاسم طه الساره
سلسلة المناهج الطبية (192)

197 ـ أفضل 300 إجابة منفردة — تأليف: جيمس ديفيز و جورج كولينز
في الطب الإكلينيكي — و أوسكار سويفت
سلسلة المناهج الطبية (193) — تحرير: هيو بينون
ترجمة: د. قاسم طه الساره
و د. عبد الرحمن لطفي عبد الرحمن
و د. بدر محمد المراد

198 ـ النساء والمرض القلبي الوعائي — تأليف: كيفين كامبل
معالجة الفوارق في تقديم الرعاية — ترجمة: د. عهد عمر عرفه
سلسلة المناهج الطبية (194)

199 ـ التوعية الصحية — تأليف: د. أميمة كامل السلاموني
دليل العاملين في مجال الرعاية الصحية
سلسلة المناهج الطبية (195)

200 ـ الصحة المدرسية — تأليف: د. عبير عبده بركات
سلسلة المناهج الطبية (196)

201 ـ رواد الطب غير الحاصلين — تحرير: جيلبرت طومسون
على جائزة نوبل — ترجمة: د.تيسير كايد عاصي
سلسلة المناهج الطبية (197)

202 ـ المرشد في الإسعافات الأولية — تأليف: د. عبدالمنعم محمد عطوه
سلسلة المناهج الطبية (198)

203 ـ الطب الوقائي — تأليف: د. خالد علي المدني
سلسلة المناهج الطبية (199) — و د. مجدي حسن الطوخي

204 ـ العربية وإشكالية التعريب — تأليف: د. علي أسعد وطفة
في العالم العربي
سلسلة المناهج الطبية (200)

205 ـ بنك الدم — تأليف: د. محمد جابر لطفي صدقي
سلسلة المناهج الطبية (201)

206 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية — إعداد: المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية
(الإصدار الأول حرف J ،K)
سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (J ،K)

207 ـ الصيدلة الإكلينيكية — تأليف: أ. د. خالد محسن حسن

سلسلة المناهج الطبية (202)

208 ـ علم الڤيروسات البشرية — تأليف: جون أكسفورد و پاول كيلام

سلسلة المناهج الطبية (203) — و ليسلي كولير

ترجمة: د. قاسم طه الساره

209 ـ مبادئ الاستدلال السريري — تحرير: نيكولا كوبر و جون فراين

سلسلة المناهج الطبية (204) — ترجمة: أ. د. خالد فهد الجارالله

و سارة عبد الجبار الناصر

210 ـ الجينات والأدمغة والإمكانات البشرية — تأليف: كين ريتشاردسون

العلم وأيديولوجية الذكاء — ترجمة: د. محمود حافظ الناقة

سلسلة المناهج الطبية (205) — و د. عبير محمد عدس

211 ـ المعالجة باللعب — تأليف: باميلا ميرساند و كارين جيلمور

العلاج الديناميكي النفسي التمهيدي — ترجمة: د. قاسم طه الساره

لمعالجة الأطفال الصغار

سلسلة المناهج الطبية (206)

212 ـ الألم المزمن — تأليف: فيليب أوستن

دليل للمعالجة اليدوية الفعَّالة — ترجمة: د. تيسير كايد عاصي

سلسلة المناهج الطبية (207)

213 ـ الأمراض السارية المشتركة بين الإنسان والحيوان (الأمراض حيوانية المنشأ) سلسلة المناهج الطبية (208) تأليف: أ. د. بهيجة إسماعيل البهبهاني

214 ـ أساسيات طب العيون (للدارسين بكليات الطب والأطباء الممارسين) سلسلة المناهج الطبية (209) تحرير: راي مانوتوش و ڤيكتور كـوه ترجمة: د. جمال إبراهيم المرجان و د. حنان إبراهيم الصالح

215 ـ المعجم المفسر للطب والعلوم الصحية (الإصدار الأول حرف L) سلسلة المعاجم الطبية المتخصصة (L) إعداد: المركز العربي لتأليف وترجمة العلوم الصحية

216 ـ الخلايا الجذعية بين الواقع والمأمول سلسلة المناهج الطبية (210) تأليف: ليجيا بيـريـرا ترجمة: د. شرين جابر محمد

217 ـ العلاج الطبيعي سلسلة المناهج الطبية (211) تأليف: أ. د. صلاح عبدالمنعم صوان

218 - أرجــوزة فــي الـطــب ـ لابن عبد ربه (سعيد بن عبد الرحمن بن محمد بن عبد ربه) (من علماء القرن الرابع الهجري) سلسلة المناهج الطبية (212) تحقيق ودراسة: أ. د. مرزوق يوسف الغنيم

219 ـ المنهج المتكامل في طب النساء والتوليد سلسلة المناهج الطبية (213) تحرير: كولديب سينج ترجمة: الصيدلانية. أمنية حسني شمس الدين

220 ـ هل اقترب الأجل؟! تأليف: كريستوفر كيلي

الدليل المتكامل لأعراضك، مارك إيزنبرج

وما يجب عليك فعله ترجمة: د. وهاد حمد التوره

سلسلة المناهج الطبية (214)

221 ـ النباتات الضارة للإنسان والحيوان تأليف: رقية حسين جاسم عبد اللّه

سلسلة المناهج الطبية (215)

222 ـ أمراض الغدة الدرقية تأليف: د. شيخة إبراهيم أبا الخيل

سلسلة المناهج الطبية (216)

223 ـ علم النفس الصحي تأليف: أ. د. نعيمة بن يعقوب

من التعب العصبي إلى الكاروشي (الموت المفاجئ)

سلسلة المناهج الطبية (217)

224 ـ أمراض الأطفال الخدَّج تأليف: أ. د. مازن محمد ناصر العيسى

سلسلة المناهج الطبية (218)

225 ـ الصحة المجتمعية تأليف: د. ناصر بوكلي حسن

سلسلة المناهج الطبية (219)

226 ـ مبادئ القيادة السريرية تحرير: تيم سوانويك و جودي ماكيم

سلسلة المناهج الطبية (220) ترجمة: أ. د. خالد فهد الجارالله

و سارة عبد الجبار الناصر

227 ـ الإقرار الحر المستنير تأليف: د. قاسم طه الساره

سلسلة المناهج الطبية (221)

228 ـ صحة الفم والأسنان   تأليف: د. أحمد محمد الجبالي

سلسلة المناهج الطبية (222)

229 ـ علم الأدوية والعلاج   تأليف: الصيدلانية : أمنية حسني شمس الدين

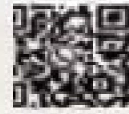
سلسلة المناهج الطبية (223)

الموقع الإلكتروني : www.acmls.org


/acmlskuwait


/acmlskuwait


/acmlskuwait




0096551721678

ص.ب: 5225 الصفاة 13053 ـ دولة الكويت ـ هاتف 0096525338610/1/2 ـ فاكس: 0096525338618

البريد الإلكتروني : acmls @ acmls.org



ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE

The Arab Center for Authorship and Translation of Health Science (ACMLS) is an Arab regional organization established in 1980 and derived from the Council of Arab Ministers of Public Health, the Arab League and its permanent headquarters is in Kuwait.

ACMLS has the following objectives:

- Provision of scientific & practical methods for teaching the medical sciences in the Arab World.
- Exchange of knowledge, sciences, information and researches between Arab and other cultures in all medical health fields.
- Promotion & encouragement of authorship and translation in Arabic language in the fields of health sciences.
- The issuing of periodicals, medical literature and the main tools for building the Arabic medical information infrastructure.
- Surveying, collecting, organizing of Arabic medical literature to build a current bibliographic data base.
- Translation of medical researches into Arabic Language.
- Building of Arabic medical curricula to serve medical and science Institutions and Colleges.

ACMLS consists of a board of trustees supervising ACMLS general secretariate and its four main departments. ACMLS is concerned with preparing integrated plans for Arab authorship & translation in medical fields, such as directories, encyclopeadias, dictionaries, essential surveys, aimed at building the Arab medical information infrastructure.

ACMLS is responsible for disseminating the main information services for the Arab medical literature.

ISBN: 978-9921-782-14-1

ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE
KUWAIT

P.O. Box 5225, Safat 13053, Kuwait

Tel. : + (965) 25338610/5338611
Fax. : + (965) 25338618

E-Mail: acmls@acmls.org
http:// www.acmls.org

Printed and Bound in the State of Kuwait.



ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND
TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE - KUWAIT

Pharmacology and Therapeutics

By

Pharmacist. Omnia Hosny Shamseldin

Revised & Edited by

Arab Center for Authorship and Translation of Health Science

ARABIC MEDICAL CURRICULA SERIES



ARAB CENTER FOR AUTHORSHIP AND TRANSLATION OF HEALTH SCIENCE - KUWAIT

Pharmacology and Therapeutics



By

Pharmacist. Omnia Hosny Shamseldin

Revised & Edited by

Arab Center for Authorship and Translation of Health Science

2022